ЛП-№(000236)-(РГ-RU) от 25.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТиелВел, 500 мг+500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: имипенема моногидрат, циластатин натрия.

Каждый флакон содержит имипенема моногидрат – 530 мг (в пересчете на имипенем – 500 мг), циластатин натрия – 532 мг (в пересчете на циластатин – 500 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый флакон содержит 37,9 мг натрия.

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

Лечение тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей.

Препарат ТиелВел для в/в (внутривенного) введения показан для лечения:

– 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.*;

– 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 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

– 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*;

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек

При выборе дозы препарата ТиелВел 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 ТиелВел 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. раздел 4.2. «*Взрослые пациенты с нарушением функции почек*»). Рекомендуется, чтобы общая суточная доза препарата не превышала 4 г.

Доза препарата ТиелВел для внутривенных инфузий, равная 500 мг, должна вводиться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

внутривенно в течение 20–30 мин. 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 ТиелВел для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	**Доза препарата ТиелВел 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.

Взрослые пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина ≤90 мл/мин необходимо снижение дозы препарата ТиелВел 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).

Таблица 2. Режим дозирования препарата ТиелВел 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 ТиелВел 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 ТиелВел для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено,	1000 мг каждые 6 часов	750 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 12 часов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью (см. «Фармако-динамика»)*,↑				

* Каждая доза препарата ТиелВел для внутривенных инфузий, меньше или равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20–30 мин.

↑ 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 ТиелВел для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата ТиелВел будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата ТиелВел 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. раздел 4.2. «*Взрослые 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 ТиелВел 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 ТиелВел 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 нарушенной функцией 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

15 мг/кг с 6-часовыми интервалами. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

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

Способ применения

Внутривенно капельно. Лекарственная форма для внутривенного применения не должна вводиться внутримышечно.

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

Расчет общей суточной дозы препарата ТиелВел 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 разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

– Дети до 3 месяцев.

– Дети с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл).

– Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин (за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

– Псевдомембранозный колит.

– Пациенты, 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 ТиелВел 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 ТиелВел в процессе лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 ТиелВел 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 ТиелВел 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 ТиелВел следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на препарат ТиелВел 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 ТиелВел 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 ТиелВел и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Антибактериальный спектр

Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности препарата ТиелВел, особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату ТиелВел отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата ТиелВел не подходит для терапии подобных инфекций, за исключением тех случаев, когда патогенный микроорганизм был идентифицирован и были определены показатели его чувствительности, или же существует очень высокая вероятность, что потенциальный патогенный микроорганизм (или группа микроорганизмов) может ответить на соответствующую терапию. Одновременное применение с соответствующим препаратом, обладающим анти-MRSA активностью, может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной MRSA, в пределах разрешенных показаний для применения препарата ТиелВел. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa,* в пределах разрешенных показаний для применения препарата ТиелВел (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 ТиелВел. 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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

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

Вспомогательные вещества

Препарат ТиелВел содержит 37,9 мг натрия (1,65 мэкв) в одном флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

У пациентов, принимавших одновременно ганцикловир и препарат ТиелВел, наблюдались генерализованные судороги. Эти препараты нельзя назначать одновременно, за исключением тех случаев, когда потенциальные преимущества превышают возможный риск.

Одновременное применение с пробенецидом сопровождается минимальным увеличением плазменной концентрации и периода полувыведения имипенема, в связи с чем одновременное применение пробенецида и препарата ТиелВел не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 МНО (международное нормализованное отношение). Рекомендуется периодически контролировать значение МНО в течение и непосредственно после одновременного применения антибиотиков с пероральными антикоагулянтами.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Имипенем обнаруживается в грудном молоке человека. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 (см. раздел 4.8.).

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 %), сонливость (0,2 %). Наиболее частыми местными побочными эффектами были флебит/тромбофлебит (3,1 %), боль в месте введения (0,7 %), эритема в месте введения (0,4 %) и рубцевание стенки вен (0,2 %). Также часто сообщалось о повышении активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

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

Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы по частоте: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 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:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 побочные эффекты были сопоставимы с побочными эффектами, зарегистрированными у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 выводятся посредством гемодиализа, однако эффективность данной процедуры 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 состоит из двух компонентов. Имипенем – бета-лактамный антибиотик широкого спектра действия, производное тиенамицина, относится к группе карбапенемов. Подавляет синтез клеточной стенки бактерий и оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробных и анаэробных.

Циластатин натрия ингибирует дегидропептидазу – фермент, метаболизирующий имипенем в почках, что значительно увеличивает концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях. Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности, не угнетает бета-лактамазы бактерий.

Фармакодинамические эффекты

Препарат устойчив к разрушению бактериальными бета-лактамазами, что делает его эффективным в отношении многих микроорганизмов-продуцентов бета-лактамаз, таких как *Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp.* и *Enterobacter spp.*, которые устойчивы к большинству бета-лактамных антибиотиков.

Антибактериальный спектр препарата включает 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Staphylococcus epidermidis, включая пенициллиназообразующие штаммы (метициллин-резистентные стафилококки нечувствительны к имипенему)

Streptococcus agalactiae (стрептококки группы B)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Gardnerella vaginalis

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella spp.

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Pseudomonas aeruginosa (имипенем неактивен *in vitro* против *Stenotrophomonas* [ранее *Xanthomonas*, ранее *Pseudomonas*] *maltophilia* и некоторых штаммов *Burkholderia cepacia*)

Serratia spp., включая *S. marcescens*

Анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Bifidobacterium spp.

Clostridium spp.

Eubacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Bacteroides spp., включая *B. fragilis*

Fusobacterium spp.

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Bacillus spp.

Listeria monocytogenes

Nocardia spp.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) имипенема при внутривенном введении в дозе 500 мг составляет 20 мин и достигает значений от 21 до 58 мкг/мл; время достижения C_{max} циластатина при внутривенном введении в дозе 500 мг составляет 20 мин и достигает значений от 21 до 55 мкг/мл. После введения препарата в течение 4–6 ч C_{max} имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Распределение

Связь с белками плазмы имипенема – 20 %, циластатина – 40 %.

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

После в/в введения препарата в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентрации имипенема в тканях и средах организма человека:

Ткань или среда	Концентрация имипенема мкг/мл или мкг/г	Время 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Перитонеальная жидкость	23,9	2,0
Желчь	5,3	2,25
Ликвор (без воспаления)	1,0	4,0
Ликвор (при воспалении)	2,6	2,0
Секрет предстательной железы	0,2	1,0-1,5
Ткань предстательной железы	5,3	1,0–2,75
Фаллопиевы трубы	13,6	1,0
Эндометрий	11,1	1,0
Миометрий	5,0	1,0
Костная ткань	2,6	1,0
Интерстициальная жидкость	16,4	1,0
Кожа	4,4	1,0
Соединительная ткань	4,4	1,0

Элиминация

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрокарбонат (натрия бикарбонат).

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)

3 года.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата

После разведения раствор для в/в введения можно хранить в течение 4 ч при комнатной температуре (не выше 25 °С) или в течение 24 ч в холодильнике (при температуре 4 °С).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг + 500 мг действующих веществ во флаконы бесцветного стекла (тип I) вместимостью 20 мл, 30 мл, 100 мл, герметично упакованные пробками резиновыми бромбутилкаучуковыми, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

1, 5, 10 флаконов вместимостью 20 мл, 30 мл с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

50 флаконов вместимостью 20 мл с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона для стационаров.

1 флакон вместимостью 100 мл с переходником и 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

Для приготовления раствора для инфузий используют следующие растворители: 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, 5 % раствор декстрозы для инъекций, 5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, 5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,45 % раствор натрия хлорида для инъекций, 5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,225 % раствор натрия хлорида для инъекций.

Флаконы вместимостью 20 мл или 30 мл

При использовании флакона с препаратом вместимостью 20 мл или 30 мл к содержимому флакона необходимо добавить 10 мл подходящего растворителя. Флакон хорошо встряхивают, добиваясь получения однородной суспензии.

Полученную суспензию нельзя использовать для введения!

Полученную суспензию переносят во флакон или контейнер с остальной частью растворителя (90 мл). Общий объем растворителя – 100 мл. Для полного переноса препарата (остатки на стенках флакона): во флакон вместимостью 20 мл или 30 мл добавляют 10 мл полученного ранее раствора, хорошо встряхивают, затем оба полученных раствора объединяют. Тщательно перемешивают полученный раствор, пока он не станет прозрачным. Только после этого раствор готов к применению. Различия окрашенности раствора от бесцветного до желтого не влияют на активность препарата. Концентрация имипенема в полученном растворе составляет 5 мг/мл.

Флаконы вместимостью 100 мл

При применении препарата во флаконах вместимостью 100 мл содержимое флакона растворяют в 100 мл подходящего растворителя. Концентрация имипенема в полученном растворе составляет 5 мг/мл.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25604
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Таблица 3. Приготовление препарата ТиелВел для внутривенных инфузий. Дозы

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата ТиелВел (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

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

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

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

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 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» https://eec.eaeunion.org/.