ЛП-№(008143)-(РГ-RU) от 16.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: имипенем + [циластатин].

Каждый флакон содержит 500 мг имипенема (в виде моногидрата) и 500 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 Имипенем+Циластатин показан к применению у взрослых и у детей старше 3 месяцев для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей.

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

- инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*, *Serratia marcescens*;
- инфекций мочевыводящих путей (осложненных и неосложненных), вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- интраабдоминальных инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Bifidobacterium spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Bacteroides spp.*, включая *B. fragilis, Fusobacterium spp.*;
- гинекологических инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы B), *Enterobacter spp., Gardnerella vaginalis, Klebsiella spp., Proteus spp., Bifidobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp.*, Bacteroides spp., включая *B. Fragilis*;
- бактериальной септицемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Serratia spp., Bacteroides spp.*, включая *B. Fragilis, Pseudomonas aeruginosa*;
- инфекций костей и суставов, вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, Enterobacter spp., *Pseudomonas aeruginosa*;
- инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Acinetobacter spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus 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

Расчет общей суточной дозы препарата 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.

Режим дозирования

Взрослые:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При выборе дозы препарата Имипенем+Циластатин для лечения взрослых пациентов следует основываться на данных о предполагаемой или подтвержденной чувствительности микроорганизма к имипенему, как показано в таблице 1. Рекомендации по дозированию препарата Имипенем+Циластатин основаны на количестве вводимого имипенема; эквивалентное количество циластатина также присутствует в растворе. Данные дозы следует применять у пациентов с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин.

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

Таблица 1. Режим дозирования препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина ≤90 мл/мин необходимо снижение дозы препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий, как показано в таблице 2. Сывороточный креатинин должен свидетельствовать об устойчивом состоянии почечной функции. Для расчета клиренса креатинина используйте метод Кокрофта-Голта, описанный ниже:

для мужчин:

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

для женщин:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 2. Режим дозирования препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушением функции почек

	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	≥90	От ≥60 до <90	От ≥30 до <60	От ≥15 до <30
Доза препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при стандартном режиме дозирования (S) (EUCAST), или чувствительными (S) (CLSI) *,†	500 мг каждые 6 часов	400 мг каждые 6 часов	300 мг каждые 6 часов	200 мг каждые 6 часов
	или			
	1000 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 12 часов
Доза препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при увеличенной экспозиции (I) (EUCAST)с промежуточной устойчивостью (см. «Фармакодинамика») *,†	1000 мг каждые 6 часов	750 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 12 часов

* Каждая доза препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий, меньше или равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20-30 минут.

† Каждая доза свыше 500 мг должна вводиться внутривенно в течение 40-60 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 «Особые указания»). Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не должны получать препарат Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

При лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, находящихся на гемодиализе, следует применять приведенные в таблице 2 рекомендации по режиму

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дозирования для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, но больше или равным 15 мл/мин.

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий должен вводиться пациентам после гемодиализа и через определенные промежутки времени после окончания сеанса гемодиализа. За пациентами, находящимися на гемодиализе, особенно при наличии у них заболеваний центральной нервной системы, должно осуществляться тщательное наблюдение; назначение препарата Имипенем+Циластатин пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Имипенем+Циластатин у детей в возрасте до 3 месяцев и у детей с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) на данный момент не установлены.

Для детей рекомендуется следующая схема дозирования:

– *Дети старше 3 месяцев с массой тела ≥ 40 кг:* режим дозирования не отличается от режима дозирования для взрослых.
– *Дети старше 3-х месяцев с массой тела менее 40 кг:* доза препарата составляет 15 мг/кг с 6-часовыми интервалами. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

Препарат Имипенем+Циластатин не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Способ применения

Внутривенно (в/в) капельно.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.
- Повышенная чувствительность к другим карбапенемам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любые другие бета-лактамные антибиотики (например, пенициллины или цефалоспорины).
- Дети до 3 месяцев.
- Дети с 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 заболевания центральной нервной системы (ЦНС)

Особые указания

Инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa

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

Развитие резистентности

Как и в случае с другими бета-лактамными антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро выработать резистентность к препарату Имипенем+Циластатин в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Перекрестные аллергические реакции

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 Имипенем+Циластатин следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на препарат Имипенем+Циластатин его следует отменить и принять соответствующие меры.

Одновременное применение вальпроевой кислоты/дивальпроата натрия

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 лечение инфекций антибиотиками других групп (не карбапенемов) у пациентов, получающих противосудорожную терапию вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия. При необходимости применения препарата Имипенем+Циластатин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии (см. раздел 4.5.).

Псевдомембранозный колит

При применении почти всех антибактериальных препаратов возможно развитие псевдомембранозного колита, который по тяжести может варьировать от легкого до опасного для жизни. В связи с этим пациентам, имеющим в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, в особенности колит, антибиотики следует назначать с осторожностью. Важно рассматривать возможность такого диагноза, как псевдомембранозный колит, у пациентов, поступающих с диареей после применения антибактериальных препаратов. Хотя исследования показывают, что главной причиной «колита, связанного с антибиотиками», является токсин, вырабатываемый *Clostridium difficile*, следует принимать во внимание и другие возможные причины. При подозрении или подтверждении диагноза псевдомембранозного колита необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Имипенем+Циластатин и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Антибактериальный спектр

Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности имипенема+[циластатин], особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату имипенему+[циластатин] отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата Имипенем+Циластатин не подходит для терапии подобных инфекций, за исключением тех случаев, когда патогенный микроорганизм был идентифицирован и были определены показатели его чувствительности, или же существует очень высокая вероятность, что потенциальный патогенный микроорганизм (или группа микроорганизмов) может ответить на соответствующую терапию.

Одновременное применение с соответствующим препаратом, обладающим анти-MRSA активностью, может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной MRSA, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Имипенем+Циластатин.

Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

показаний для применения препарата Имипенем+Циластатин (см. раздел «Показания к применению»).

Функция печени

Вследствие риска развития печеночной токсичности (повышение активности трансаминаз, печеночная недостаточность, фульминантный гепатит) при применении препарата следует тщательно контролировать функцию печени.

У пациентов с заболеваниями печени следует контролировать состояние функции печени в период применения препарата Имипенем+Циластатин. Коррекции дозы не требуется.

Центральная нервная система

Как и в случае применения других бета-лактамных антибиотиков, имелись сообщения о побочных реакциях со стороны центральной нервной системы (ЦНС): миоклония, состояния спутанности сознания и судороги, особенно в тех случаях, когда были превышены дозы, рекомендованные с учетом функции почек и массы тела. Обычно подобные явления отмечались у пациентов с поражением ЦНС (травмами головного мозга или судорогами в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек, у которых возможна кумуляция препарата. В связи с этим, в особенности у подобных пациентов, крайне необходимо строго придерживаться рекомендуемых доз (см. раздел 4.2.).

У пациентов с судорожными расстройствами следует продолжать противосудорожную терапию.

При возникновении тремора, миоклонии или судорог, пациентов следует направить на неврологическое обследование и назначить противосудорожную терапию, если она еще не была начата. Если симптомы со стороны ЦНС сохраняются, то следует уменьшить дозу препарата Имипенем+Циластатин или отменить препарат.

Почечная недостаточность

Препарат Имипенем+Циластатин не следует принимать пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Имипенем+Циластатин будет проводиться гемодиализ.

Применение препарата Имипенем+Циластатин пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел 4.2.).

Вспомогательные вещества

У пациентов, требующих ограничения потребления натрия, следует принимать во внимание, что каждый флакон препарата Имипенем+Циластатин содержит 1,6 ммоль

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(37,5 мг) натрия.

Дети

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

Данных по эффективности и безопасности применения имипенема+[циластатина] для в/в введения у детей до 3-х месяцев и с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) недостаточно.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы 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 препарата Имипенем+Циластатин не рекомендуется.

Препараты вальпроевой кислоты

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.

Пероральные антикоагулянты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Одновременное применение антибиотиков с варфарином может усиливать его антикоагулянтное действие. Имеются многочисленные сообщения об усилении антикоагулянтного эффекта принимаемых перорально антикоагулянтов, включая варфарин, у пациентов, одновременно принимающих антибактериальные препараты.

Риск может варьироваться в зависимости от инфекционного агента, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние антибиотиков на увеличение МНО (международное нормализованное отношение). Рекомендуется периодически контролировать значение МНО в течение и непосредственно после одновременного применения антибиотиков с пероральными антикоагулянтами.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Имипенем и циластатин натрия проникают в небольших количествах в грудное молоко, поэтому следует прекратить грудное вскармливание на время лечения препаратом.

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

Некоторые побочные эффекты, связанные с применением препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять на способность управлять транспортными средствами и 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(0,4 %) (см. раздел «Особые указания»), 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Классификация нежелательных побочных реакций по частоте развития согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения: 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).

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной т 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).
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

* Роль имипенема+[циластатина] в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через систему сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специальной информации по лечению передозировки нет. Имипенем и циластатин натрия выводятся 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Имипенем+Циластатин состоит из двух компонентов: 1) имипенема, бета-лактамного антибиотика широкого спектра действия, производного тиенамицина, относящегося к группе карбапенемов; 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.

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

Фармакодинамические эффекты

Устойчивость препарата Имипенем+Циластатин к расщеплению бактериальными бета-лактамазами, обеспечивает его эффективность в отношении многих микроорганизмов, таких как Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp. и Enterobacter spp., устойчивых к большинству бета-лактамных антибиотиков.

Антибактериальный спектр препарата Имипенем+Циластатин охватывает практически все клинически значимые патогенные микроорганизмы.

Спектр противомикробной чувствительности имипенема in vitro и in vivo, подтвержденный опытом клинического применения

Аэробные грамположительные микроорганизмы:	*Enterococcus faecalis* (*Enterococcus faecium* не чувствителен *in vitro*), *Staphylococcus aureus*, включая пенициллиназообразующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, включая пенициллиназообразующие штаммы (метициллин-резистентные *Staphylococcus* spp. нечувствительны к имипенему), *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы B), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Serratia 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* групп *C*, *G* и группы *viridans*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:	*Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, включая пенициллиназообразующие штаммы, *Pasteurella spp.*, *Providencia stuartii*
Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:	*Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella* spp.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После в/в введения раствора препарата Имипенем+Циластатин время достижения максимальной концентрации ($ТС_{max}$) 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. В течение 4 – 6 часов после введения препарата $С_{max}$ имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Период полувыведения для каждого из компонентов составляет 1 час.

Распределение

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

После внутривенного введения препарата Имипенем+Циластатин 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 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 предстательном 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

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 препарата.

Около 70 – 80 % циластатина выводится почками в течение 10 часов после внутривенного введения препарата. При внутривенном введении препарата Имипенем+Циластатин через каждые 6 часов пациентам с нормальной функцией почек, кумуляции имипенема/циластатина в плазме или моче не наблюдалось.

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 подразделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата

Препарат Имипенем+Циластатин, порошок для приготовления раствора для инфузий поставляется в однодозовых флаконах и восстанавливается путем добавления во флакон

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

подходящего растворителя (см. «Приготовление раствора препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий»).

Готовый раствор для инфузий сохраняет активность в течение 4 часов при хранении при комнатной температуре (25 °С) или в течение 24 часов при хранении в холодильнике (5 °С).

Раствор препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

В таблице ниже представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата 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 + 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы + 0,45 % раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы + 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 ° С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 500 мг + 500 мг действующего вещества (имипенем + циластатин) во флаконы вместимостью 10 мл из стекла марки НС-1, НС-3 или 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми и обжатые алюминиевыми или комбинированными колпачками.

1 флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в индивидуальную пачку из картона.

10 флаконов с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Для стационаров

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

50 флаконов с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Правила приготовления растворов для внутривенных инфузий

Препарат Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий поставляется во флаконе, содержащем одну дозу сухого порошка, который необходимо восстановить и дополнительно разбавить, применяя асептическую технику, для получения раствора для инфузионного введения.

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

Список подходящих растворителей – следующий:

- 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций
- 5 % раствор декстрозы для инъекций
- 5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций
- 5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,45 % раствор натрия хлорида для инъекций
- 5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,225 % раствор натрия хлорида для инъекций.

1). Отберите 20 мл растворителя (2 раза по 10 мл) из соответствующей емкости для инфузий.

2). Восстановите содержимое флакона 10 мл растворителя.

Восстановленную суспензию нельзя использовать для внутривенного введения.

3). Флакон, содержащий восстановленную суспензию, необходимо тщательно встряхнуть и перенести полученную суспензию в оставшиеся в емкости для инфузий 80 мл растворителя.

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Приготовление раствора препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий для пациентов с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий будет зависеть от клиренса креатинина, как показано в таблице:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Имипенем+Циластатин, мг	Объем удаляемый из приготовленного раствора, мл	Объем конечного инфузионного раствора для требуемой дозы, мл
≥90	500/500	-	100
От ≥60 до <90	400/400	20	80
От ≥30 до <60	300/300	40	60
От ≥15 до <30	200/200	60	40

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

2). Выберите объем конечного инфузионного раствора (мл), требуемого для подходящей дозы препарата Имипенем+Циластатин, как показано в таблице.

Разрешено одновременное раздельное (например, через отдельные внутривенные катетеры), либо последовательное введение препарата Имипенем+Циластатин с другими антибиотиками (аминогликозидами).

Меры предосторожности

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.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат или отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.

Тел. (499)189-63-25

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.12.2024 № 27532
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителя направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.

Тел. (499)189-63-25

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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