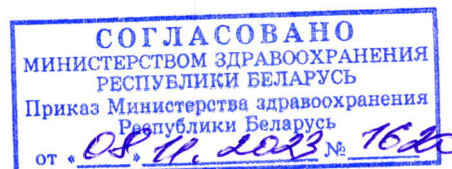


НД РБ
14795-2020



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Имицинем-ТФ, 500 мг/500 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

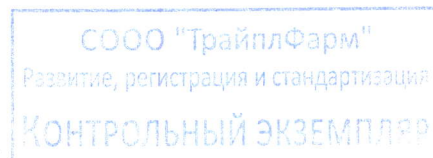
Действующие вещества: имипенем/циластатин

Один флакон содержит: 500 мг имипенема/500 мг циластатина

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата:

натрия гидрокарбонат

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.



3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок от белого до бледно-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Имицинем-ТФ показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей старше 1 года (см. разделы 4.4 и 5.1):

- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- тяжелая пневмония, включая нозокомиальную и вентилятор-ассоциированную пневмонию;
- интранатальные и послеродовые инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Имицинем-ТФ можно применять для лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой при подозрении на бактериальную инфекцию.

Лечение пациентов с бактериемией, которая возникает или может возникнуть в связи с любой из перечисленных выше инфекций.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованные дозы лекарственного препарата Имицинем-ТФ соответствуют количеству имипенема/циластатина, которое следует вводить.

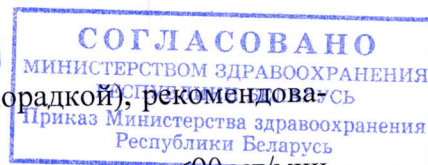
Суточная доза лекарственного препарата Имицинем-ТФ должна быть рассчитана исходя из типа и тяжести инфекции, степени чувствительности выделенного(-ых) возбудителя(-ей) и состояния функции почек пациента (см. разделы 4.4 и 5.1).

Взрослые и дети старше 12 лет

Для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин) рекомендованы следующие схемы применения: 500 мг/500 мг каждые 6 часов или 1000 мг/1000 мг каждые 8 часов или каждые 6 часов.

В случае если инфекция вызвана или подозревается, что вызвана менее чувствительными видами бактерий (например, *Pseudomonas aeruginosa*), а также при очень тяжелой

1479Б-2020



форме инфекции (например, пациенты с нейтропенической лихорадкой), рекомендовать применение дозы 1000 мг/1000 мг каждые 6 часов.

Снижение дозы может быть необходимым, если клиренс креатинина <90 мл/мин (см. таблицу 1). Максимальная общая суточная доза не должна превышать 4000 мг/4000 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек

Для определения сниженной дозы для взрослого пациента с нарушением функции почек необходимо:

1. Определить общую суточную дозу (например, 2000 мг/2000 мг, 3000 мг/3000 мг или 4000 мг/4000 мг), которая обычно применяется при нормальной функции почек.
2. В таблице 1 найти соответствующую сниженную дозу в зависимости от показателя клиренса креатинина у пациента. Время проведения инфузии см. в подразделе «Способ применения».

Таблица 1. Дозы имипенема/циластатина для взрослых пациентов в зависимости от состояния функции почек на основе клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)	Общая суточная доза для пациентов с нормальной функцией почек: 2000 мг/сут (доза/мг, интервал/часы)	Общая суточная доза для пациентов с нормальной функцией почек: 3000 мг/сут (доза/мг, интервал/часы)	Общая суточная доза для пациентов с нормальной функцией почек: 4000 мг/сут (доза/мг, интервал/часы)
≥ 90	500 (6)	1000 (6)	1000 (6)
Сниженная доза (доза/мг, интервал/часы) для пациентов с почечной недостаточностью:			
$<90 - \geq 60$	400 (6)	500 (6)	750 (6)
$<60 - \geq 30$	300 (6)	500 (8)	500 (6)
$<30 - \geq 15$	200 (6)	500 (12)	500 (12)

Пациенты с клиренсом креатинина <15 мл/мин

Пациентам можно применять Имицинем-ТФ только в том случае, если гемодиализ будет проведен в течение последующих 48 часов.

Пациенты, которым проводится гемодиализ

При лечении пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин, которым проводится диализ, следует применять дозы, рекомендованные для пациентов с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин (см. таблицу 1).

Имипенем и циластатин выводятся из системы кровообращения во время гемодиализа. Пациенты должны получать Имицинем-ТФ после проведения гемодиализа с 12-часовыми интервалами, начиная с момента окончания сеанса гемодиализа. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, которым проводятся сеансы диализа, особенно при наличии фоновых заболеваний ЦНС. Для пациентов, которым проводится гемодиализ, Имицинем-ТФ рекомендован только в случае, если преимущества его применения превышают потенциальный риск возникновения судорожного припадка (см. раздел 4.4).

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение лекарственного препарата Имицинем-ТФ у пациентов, которым проводится перитонеальный диализ.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

14795-2020



Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Дети в возрасте ≥ 1 года

Для детей в возрасте ≥ 1 года рекомендованная доза составляет 15/15 мг/кг или 25/25 мг/кг каждые 6 часов.

В случае если инфекция вызвана или подозревается, что вызвана менее чувствительными видами бактерий (например, *Pseudomonas aeruginosa*), а также при очень тяжелой форме инфекции (например, пациенты с нейтропенической лихорадкой) рекомендованная доза составляет 25/25 мг/кг каждые 6 часов.

Дети в возрасте < 1 года

Недостаточно клинических данных для рекомендации доз и режима дозирования лекарственного препарата для детей младше 1 года.

Дети с нарушениями функции почек

Недостаточно клинических данных для рекомендации доз и режима дозирования лекарственного препарата для детей с нарушениями функции почек (уровень сывороточного креатинина > 2 мг/дл). См. раздел 4.4.

Способ применения

Перед применением содержимое флакона лекарственного препарата Имицинем-ТФ необходимо восстановить и затем дополнительно разбавить в инфузионном растворе (см. разделы 6.2, 6.3, 6.6). Дозу ≤ 500 мг/500 мг следует вводить в виде внутривенной инфузии на протяжении 20-30 минут. Дозу > 500 мг/500 мг следует вводить в виде внутривенной инфузии в течение 40-60 минут. Пациентам, у которых возникает тошнота во время проведения инфузии, следует снизить скорость инфузии.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам лекарственного препарата или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к любым антибактериальным средствам группы карбапенемов.
- Тяжелая реакция гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) к другим бета-лактамным антибиотикам (например, пенициллины, цефалоспорины).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

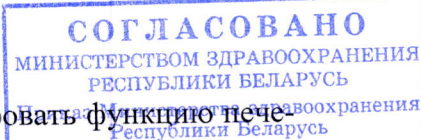
Общая информация

При выборе имипенема/циластатина для лечения каждого отдельного пациента следует принимать во внимание целесообразность применения антибиотика группы карбапенемов, учитывая такие факторы, как тяжесть инфекции, распространенность резистентности к другим подобным антибактериальным средствам и риск выделения карбапенем-резистентного возбудителя.

Гиперчувствительность

Сообщалось о развитии серьезных и иногда летальных реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) у пациентов, получающих лечение бета-лактамными антибиотиками. Эти реакции с большей вероятностью могут возникать у пациентов с чувствительностью к многочисленным аллергенам в анамнезе. Перед началом применения лекарственного препарата Имицинем-ТФ следует тщательно собрать анамнез пациента относительно реакций гиперчувствительности к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспорином, другим бета-лактамным антибиотикам и другим аллергенам (см. раздел 4.3). При возникновении аллергической реакции на Имицинем-ТФ, следует немедленно прекратить лечение. **Серьезные анафилактические реакции требуют немедленного проведения неотложной терапии!**

14795-2020



Мониторинг функции печени

В период лечения Имицинемом-ТФ следует тщательно контролировать функцию печени, поскольку существует риск развития гепатотоксичности (например, повышение активности трансаминаз, печеночная недостаточность и фульминантный гепатит).

При применении Имицинема-ТФ у пациентов с заболеваниями печени (или наличии заболеваний печени в анамнезе) следует тщательно контролировать функцию печени. Коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2).

Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса)

Во время применения Имицинема-ТФ может быть положительным прямой или непрямой тест Кумбса.

Антибактериальный спектр

Следует принимать во внимание антибактериальный спектр имипенема/циластатина перед началом проведения эмпирической терапии, особенно при состояниях, угрожающих жизни. Следует соблюдать меры предосторожности и учитывать ограниченную чувствительность к имипенему/циластатину специфических возбудителей, например, при бактериальных инфекциях кожи и мягких тканей. Применение Имицинема-ТФ не подходит для лечения данных инфекций, за исключением случаев, когда подтверждено и известно, что возбудитель чувствителен к лекарственному препарату, или есть высокая вероятность эффективности терапии при предполагаемых возбудителях. Если подозревается или подтверждено, что вовлечен метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MR3C), может быть показано одновременное применение антибактериальных средств, действующих на MR3C. Если в развитии инфекции подозревается или доказано участие *Pseudomonas aeruginosa*, может быть показано одновременное применение аминогликозида (см. раздел 4.1).

Лекарственное взаимодействие с вальпроевой кислотой

Не рекомендовано одновременное применение Имицинема-ТФ с вальпроевой кислотой или натрия вальпроатом (см. раздел 4.5).

Колит, связанный с применением антибиотиков

Сообщалось о развитии антибиотик-ассоциированного колита и псевдомембранозного колита (от легкой степени тяжести до угрожающей жизни) при лечении имипенемом/циластатином и практически всеми другими антибактериальными средствами. Важно учитывать этот диагноз у пациентов с диареей, возникшей во время или после применения Имицинема-ТФ (см. раздел 4.8).

Следует рассмотреть вопрос об отмене Имицинема-ТФ и назначении специфического лечения диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные препараты, ингибирующие перистальтику кишечника.

Менингит

Имицинем-ТФ не рекомендован для лечения менингита.

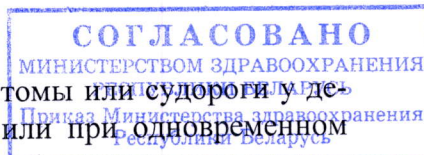
Почечная недостаточность

Имипенем/циластатин накапливается у пациентов со сниженной функцией почек. В случае отсутствия коррекции дозы с учетом функции почек могут возникать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (см. разделы 4.2 и 4.4).

Центральная нервная система

Сообщалось о таких реакциях со стороны ЦНС, как миоклоническая активность, спутанность сознания или судороги, особенно при превышении рекомендованных доз, установленных исходя из состояния функции почек. О таких реакциях сообщалось чаще всего у пациентов с нарушениями функции ЦНС (например, повреждение мозга или судороги в анамнезе) и/или с нарушениями функции почек, при которых может происходить накопление применяющихся веществ. Необходимо строго придерживаться рекомендованной дозы, особенно у таких пациентов (см. раздел 4.2). Следует продолжать противосудорожную терапию у пациентов с известным судорожным расстройством.

14795-2020



Особое внимание следует обращать на неврологические симптомы или судороги у детей с известными факторами риска возникновения судорог или при одновременном применении лекарственных препаратов, снижающих судорожный порог.

Если возникает фокальный тремор, миоклонус или судороги, следует провести неврологическое обследование и назначить противосудорожную терапию, если таковая еще не проводится. Если симптоматика со стороны ЦНС сохраняется, следует снизить дозу или отменить Имицинем-ТФ.

Не следует применять Имицинем-ТФ у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 15 мл/мин, если в течение 48 часов не будет проводиться сеанс гемодиализа. Для пациентов, которым проводится гемодиализ, Имицинем-ТФ рекомендован только в случае, если польза от его применения превышает потенциальный риск возникновения судорог (см. раздел 4.2).

Применение у детей

Недостаточно клинических данных для рекомендаций по применению имицинема/циластатина у детей в возрасте до 1 года или у детей с нарушением функции почек (креатинин сыворотки крови > 2 мг/дл). См. также подраздел «Центральная нервная система».

Натрий

В состав лекарственного препарата Имицинем-ТФ 500 мг/500 мг входит 37,6 мг натрия (1,6 ммоль), что составляет 1,9% от максимальной рекомендованной ВОЗ суточной дозы натрия для взрослых, равной 2 г. Это следует принимать во внимание при применении у пациентов, придерживающихся диеты с контролируемым содержанием натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Сообщалось о возникновении генерализованных судорожных припадков у пациентов, получающих *ганцикловир* и имипенем/циластатин. Эти лекарственные препараты нельзя применять одновременно, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает риски.

Сообщалось о снижении уровня *вальпроевой кислоты* (возможно снижение ниже терапевтического уровня) при одновременном применении вальпроевой кислоты и лекарственных препаратов группы карбапенемов. Снижение уровня вальпроевой кислоты может приводить к недостаточному контролю возникновения судорог. Не рекомендуется одновременное применение имипенема и вальпроевой кислоты или натрия вальпроата; следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных антибиотиков или противосудорожных лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

Одновременное применение антибиотиков и *варфарина* может усиливать антикоагулянтные свойства последнего. Получено много сообщений об усилении антикоагулянтных эффектов *перорально применяющихся антикоагулянтов* (включая варфарин) у пациентов, которые одновременно получают антибиотики. Этот риск может зависеть от основного инфекционного заболевания, возраста и общего состояния пациента, поэтому трудно оценить роль антибактериального лекарственного препарата в повышении показателя международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендован частый контроль МНО во время и непосредственно после одновременного применения антибиотиков и пероральных антикоагулянтов.

Одновременное применение имипенема/циластатина и *пробенецида* приводило к минимальным повышением уровней имипенема в плазме крови и периода полувыведения из плазмы крови. Выведение с мочой активного (неметаболизированного) имипенема снижалось приблизительно до 60% от дозы лекарственного препарата, применявшейся одновременно с пробенецидом. При одновременном применении имипенема/циластатина и пробенецида уровни циластатина в плазме крови и его период полувыведения увеличивались в 2 раза, при этом влияния на выведение циластатина с

мочой не наблюдалось.

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Надлежащие и хорошо контролируемые исследования применения имипенема/циластатина у беременных женщин не проводились.

В исследованиях на беременных обезьянах наблюдалась репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Применение Имицинема-ТФ в период беременности возможно только в случае, когда потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Имипенем и циластатин в небольших количествах выводятся с грудным молоком матери. После перорального применения наблюдается незначительная абсорбция каждого компонента. Исходя из этих данных, маловероятно, что при кормлении грудью ребенок будет подвергаться экспозиции значительных количеств лекарственного препарата. Если применение лекарственного препарата Имицинем-ТФ считается необходимым, следует сопоставить преимущества грудного вскармливания и возможный риск для ребенка.

Фертильность

Нет данных относительно потенциального влияния лечения имипенемом/циластатином на фертильность у мужчин и женщин.

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

Исследования по изучению влияния на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводились. Следует учитывать возможность влияния некоторых нежелательных реакций, связанных с применением лекарственного препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго) на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

В клинических исследованиях при участии 1723 пациентов, получавших лечение имипенемом/циластатином (внутривенно), наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях: тошнота (2,0%), диарея (1,8%), рвота (1,5%), сыпь (0,9%), лихорадка (0,5%), гипотензия (0,4%), судороги (0,4%) (см. раздел 4.4), головокружение (0,3%), зуд (0,3%), крапивница (0,2%), сонливость (0,2%). Также часто сообщалось о следующих местных нежелательных реакциях: флебит/тромбофлебит (3,1%), боль в месте инъекции (0,7%), эритема в месте инъекции (0,4%) и уплотнение вен (0,2%). Часто сообщалось о повышении уровня сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы в клинических исследованиях или во время постмаркетингового опыта.

Сводный список нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. При указании частоты используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко (менее $< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

1479Б-2020

В пределах каждой частоты нежелательные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности.



Системно-органный класс	Частота	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 костного мозга
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	анафилактические реакции
Психические нарушения	нечасто	нарушения психики, включая галлюцинации и спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	судороги, миоклоническая активность, головокружение, сонливость
	редко	энцефалопатия, парестезия, фокальный тремор, искажение вкусовых ощущений
	очень редко	аггравация миастении гравис, головная боль
	частота неизвестна	возбуждение, дискинезия.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	редко	потеря слуха
	очень редко	вертиго, звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	очень редко	цианоз, тахикардия, сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов	часто	тромбофлебит
	нечасто	гипотензия
	очень редко	гиперемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень редко	диспноэ, гипервентиляция, боль в глотке
Желудочно-кишечные нарушения	часто	диарея, рвота, тошнота (тошнота и рвота, связанные с применением имипенема/циластатина, чаще возникают у пациентов с гранулоцитопенией, чем у пациентов без гранулоцитопении)
	редко	окрашивание зубов и/или языка
	очень редко	геморрагический колит, абдоминальная боль, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, повышенная саливация
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	редко	печеночная недостаточность, гепатит
	очень редко	фульминантный гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	сыпь (например, экзантематозная)
	нечасто	крапивница, зуд

14795-2020

	редко	токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит
	очень редко	гипергидроз, изменение текстуры 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 (неопасное, не следует путать с гематурией). Трудно оценить влияние применения имипенема/циластатина на изменение функции почек, поскольку, как правило, присутствуют факторы, предрасполагающие к развитию преренальной азотемии или нарушению функции почек
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	очень редко	зуд вульвы
Общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	лихорадка, местная боль и индурация в месте инъекции, эритема в месте инъекции
	очень редко	дискомфорт в грудной клетке, астения/слабость
Лабораторные и инструментальные данные	часто	повышение активности сывороточных трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови
	нечасто	положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение уровня гемоглобина, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, повышение уровня азота мочевины крови

Дети (старше 3х месяцев)

В исследованиях, проводившихся при участии 178 детей в возрасте ≥ 3 месяцев, наблюдавшиеся нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми у взрослых.

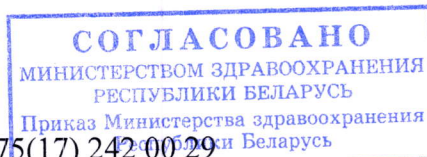
Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

14795-2020



УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242 00 29; факс: +375(17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки сопоставимы с профилем нежелательных реакций и могут включать судороги, спутанность сознания, тремор, тошноту, рвоту, гипотензию, брадикардию.

Лечение

Специфическая информация относительно лечения передозировки имипенемом/циластатином отсутствует. Имипенем и циластатин выводятся из организма при проведении гемодиализа. Однако эффективность такой процедуры при передозировке неизвестна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа Антибактериальные препараты системного действия. Другие бета-лактамы антибактериальные препараты. Карбапенемы.

Код АТХ J01DH51.

Механизм действия

В состав лекарственного препарата Имицинем-ТФ входят два действующих вещества: имипенем и циластатин в соотношении 1:1 по весу.

Имипенем (N-формимидоил-тиенамицин) – это полусинтетическое производное тиенамицина, исходного вещества, продуцируемого нитевидной бактерией *Streptomyces cattleya*.

Имипенем оказывает бактерицидное действие путем ингибирования синтеза клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий вследствие связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ).

Циластатин является конкурентным, обратимым и специфическим ингибитором дегидропептидазы-I – почечного фермента, который метаболизирует и инактивирует имипенем. Не обладает антибактериальной активностью и не влияет на антибактериальную активность имипенема.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Имипенем относится к антибактериальным средствам с время-зависимым эффектом. Эффективность имипенема определяется временем (T), в течение которого концентрация антибактериального средства превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для данного возбудителя (T>МИК).

Механизм резистентности

Бактериальная резистентность к имипенему может развиваться вследствие:

- снижения проницаемости мембран грамотрицательных бактерий (путем снижения продукции поринов),
- повышения экскреции имипенема из клетки эффлюксной помпой,
- ослабления сродства ПСБ к имипенему,
- имипенем устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, включая пенициллиназы и цефалоспорины, продуцируемые грамположительными и грамотрицательными бактериями, за исключением относительно редких бета-лактамаз, гидролизующих карбапенемы. Виды, резистентные к другим карбапенемам, обычно устойчивы к имипенему. Перекрестная резистентность между имипенемом и лекарственными препаратами классов хинолоны, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины отсутствует.

Пограничные концентрации

Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) установлены пограничные МИК имипенема для определения чувствительных и резистентных патогенов.

Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК)[#]

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	>4
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹ (<i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus spp</i> и <i>Providencia spp.</i>)	≤0,001	>4
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,001	>4
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2	>4
<i>Staphylococcus spp.</i>	Определяется по чувствительности к цефокситину	
<i>Enterococcus spp.</i>	≤0,001	>4
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Чувствительность к бета-лактамам антибактериальным средствам бета-гемолитического стрептококка групп A, B, C и G определяется по чувствительности к пенициллину	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2	>2
<i>Viridans</i> группы <i>Streptococci</i>	≤2	>2
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤2	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤2	>2
Грамположительные анаэробы, за исключением <i>Clostridium difficile</i>	≤2	>4
Грамотрицательные анаэробы	≤2	>4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤2	>2
Не видоспецифические пограничные концентрации ³	≤2	>4

[#]EUCAST, версия 12.0 от 01.01.2022 г.

¹ Ввиду низкой активности имипенема в отношении *Morganella morganii*, *Proteus spp.* и *Providencia spp.* требуются более высокие дозы имипенема.

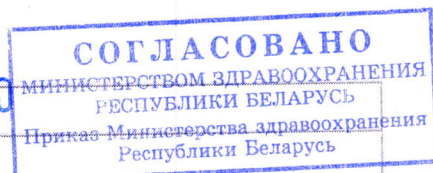
² Штаммы со значениями МИК выше пограничных концентраций чувствительности встречаются очень редко, или до настоящего времени о них не сообщалось. Тесты идентификации и антимикробной чувствительности для любого такого изолята необходимо повторить и, при подтверждении результата, переслать изолят в экспертную лабораторию. До тех пор, пока не будет подтверждения относительно клинического ответа для подтвержденных изолятов со значениями МИК выше действующих пограничных точек резистентности, их следует считать резистентными.

³ Не видоспецифические пограничные концентрации установлены преимущественно по данным взаимосвязи фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от значений МИК отдельных видов. Их следует использовать только для видов, не указанных в обзоре видовых пограничных концентраций или в сносках.

Чувствительность

Приобретенная резистентность может варьироваться в зависимости от географического положения и времени относительно отдельных видов бактерий, поэтому необходимо располагать локальными данными относительно резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если эффективность лекарственного препарата относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна, следует обратиться за консультацией к эксперту.

14795-2020

**Обычно восприимчивые виды:****Грамположительные аэробы:***Enterococcus faecalis**Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный)**Staphylococcus coagulase negative* (метициллин-чувствительный)*Streptococcus agalactiae**Streptococcus pneumoniae**Streptococcus pyogenes*Группа *Streptococcus viridans***Грамотрицательные аэробы:***Citrobacter freundii**Enterobacter cloacae**Escherichia coli**Haemophilus influenzae**Klebsiella oxytoca**Klebsiella pneumoniae**Klebsiella aerogenes* (ранее *Enterobacter aerogenes*)*Moraxella catarrhalis**Serratia marcescens***Грамположительные анаэробы:***Clostridium perfringens****Peptostreptococcus* spp.****Грамотрицательные анаэробы:***Bacteroides fragilis*Группа *Bacteroides fragilis**Fusobacterium* spp.*Porphyromonas asaccharolytica**Prevotella* spp.*Veillonella* spp.**Виды, для которых приобретенная устойчивость может быть проблемой:****Грамотрицательные аэробы:**Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus baumannii**Pseudomonas aeruginosa***По своей природе устойчивые виды:****Грамположительные аэробы:***Enterococcus faecium***Грамотрицательные аэробы:**Некоторые штаммы комплекса *Burkholderia cepacia**Legionella* spp.

14795-2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь*Stenotrophomonas maltophilia* (ранее *Xanthomonas maltophilia*, ранее *Pseudomonas maltophilia*)**Другие:***Chlamydia* spp.*Chlamydophila* spp.*Mycoplasma* spp.*Ureoplasma urealyticum*

* все метициллин-резистентные стафилококки являются резистентными к имипенему/циластатину.

** использованы невидовые пограничные концентрации (согласно данным EUCAST).

5.2. Фармакокинетические свойстваИмипенемАбсорбция

У здоровых добровольцев после внутривенной инфузии имипенема/циластатина в течение 20 минут максимальные плазменные концентрации имипенема составляли от 12 до 20 мкг/мл при применении дозы 250 мг/250 мг, от 21 до 58 мкг/мл при применении дозы 500 мг/500 мг и от 41 до 83 мкг/мл при применении дозы 1000 мг/1000 мг. Средние максимальные плазменные концентрации после применения имипенема в дозах 250 мг/250 мг, 500 мг/500 мг и 1000 мг/1000 мг составляли 17, 39 и 66 мкг/мл соответственно. При применении таких доз уровни имипенема в плазме крови снижались через 4-6 часов до 1 мкг/мл или ниже.

Распределение

Имипенем приблизительно на 20% связывается с белками сыворотки крови.

Биотрансформация

При монотерапии имипенем метаболизируется в почках посредством дегидропептидазы-I. Индивидуальное выведение с мочой варьируется от 5 до 40%, со средним показателем выведения 15-20% в нескольких исследованиях.

Циластатин является специфическим ингибитором фермента дегидропептидазы-I и эффективно ингибирует метаболизм имипенема, поэтому при одновременном применении имипенема и циластатина в моче и в плазме крови достигаются терапевтические антибактериальные уровни имипенема.

Элиминация

Период полувыведения имипенема из плазмы крови составляет 1 час. Приблизительно 70% применявшегося антибиотика выводилось в неизменном виде с мочой на протяжении 10 часов; после этого выведения имипенема с мочой не наблюдалось. Концентрации имипенема в моче превышали 10 мкг/мл на протяжении 8 часов после применения имипенема/циластатина в дозе 500 мг/500 мг. Остальная часть применявшейся дозы выводилась с мочой в виде метаболитов, не обладающих антибактериальной активностью, а количество имипенема, выводившееся с калом, практически равнялось нулю. Не наблюдалось накопления имипенема в плазме крови или в моче при введении имипенема/циластатина каждые 6 часов у пациентов с нормальной функцией почек.

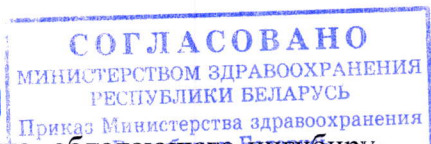
ЦиластатинАбсорбция

Максимальные уровни циластатина в плазме крови после внутривенной инфузии имипенема/циластатина в течение 20 минут составляли от 21 до 26 мкг/мл при применении дозы 250 мг/250 мг, от 21 до 55 мкг/мл при применении дозы 500 мг/500 мг и от 56 до 88 мкг/мл при применении дозы 1000 мг/1000 мг. Средние максимальные плазменные концентрации после применения циластатина в дозах 250 мг/250 мг, 500 мг/500 мг и 1000 мг/1000 мг составляли 22, 42 и 72 мкг/мл соответственно.

Распределение

Циластатин приблизительно на 40% связывается с белками сыворотки крови.

14795-2020



Биотрансформация

Приблизительно 10% выводится в виде N-ацетил-метаболита, обладающего ингибирующей активностью против дегидропептидазы, сопоставимой с активностью циластатина. Активность дегидропептидазы-I в почках возвращается к нормальным уровням вскоре после выведения циластатина из циркулирующей крови.

Элиминация

Период полувыведения циластатина из плазмы крови составляет приблизительно 1 час. Около 70–80% дозы циластатина выводится в неизменном виде с мочой на протяжении 10 часов после введения имипенема/циластатина. Дальнейшего выведения циластатина с мочой не наблюдается.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

После разовой внутривенной инфузии имипенема/циластатина в дозе 250 мг/250 мг показатели площади под кривой «концентрация-время» (AUC) имипенема у пациентов с нарушениями функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 50–80 мл/мин/1,73 м²), умеренной степени тяжести (КК 30–<50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин/1,73 м²) повышались в 1,1; 1,9 и 2,7 раза соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (КК >80 мл/мин/1,73 м²). Показатели AUC циластатина у пациентов с нарушениями функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести повышались в 1,6; 2,0 и 6,2 раза соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. После внутривенной инфузии имипенема/циластатина в разовой дозе 250 мг/250 мг через 24 часа после проведения гемодиализа показатели AUC имипенема и циластатина были в 3,7 и 16,4 раза выше, соответственно, по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек. После внутривенной инфузии имипенема/циластатина выведение с мочой, почечный клиренс и плазменный клиренс имипенема и циластатина снижались соответственно степени нарушения функции почек, поэтому у пациентов с нарушениями функции почек требуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика имипенема у пациентов с нарушениями функции печени не изучалась. Поскольку метаболизм имипенема в печени ограничен, при нарушении функции печени влияния на фармакокинетические свойства не ожидается. Поэтому коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции печени не требуется (см. раздел 4.2).

Дети

Средний клиренс и объем распределения имипенема был приблизительно на 45% выше у детей (в возрасте от 3 месяцев до 14 лет), чем у взрослых. Показатель AUC имипенема после введения детям имипенема/циластатина в дозе 15/15 мг/кг массы тела был приблизительно на 30% выше, чем экспозиция у взрослых при применении дозы 500 мг/500 мг. При применении более высоких доз экспозиция после введения имипенема/циластатина в дозе 25/25 мг/кг массы тела была на 9% выше, чем экспозиция у взрослых при введении дозы 1000 мг/1000 мг.

Пожилые пациенты

У здоровых добровольцев пожилого возраста (от 65 до 75 лет с нормальной функцией почек согласно возрасту) фармакокинетика имипенема/циластатина в разовой дозе 500 мг/500 мг (внутривенно в течение 20 минут) была сопоставима с таковой у пациентов с легким нарушением функции почек, при котором нет необходимости в коррекции дозы. Средний период полувыведения имипенема и циластатина из плазмы крови составляет 91±7,0 минут и 69±15 минут соответственно. Многократное применение не влияет на фармакокинетику имипенема и циластатина, накопления этих веществ не наблюдается (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные свидетельствуют об отсутствии специфического риска для человека, исходя из результатов исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности.

Исследования на животных показали, что токсичность имипенема, как отдельного вещества, ограничивается почками. Одновременное применение циластатина с имипенемом в соотношении 1:1 предупреждало нефротоксические эффекты имипенема у кроликов и обезьян. Имеющиеся данные указывают на то, что циластатин предупреждает нефротоксичность, предотвращая проникновение имипенема в тубулярные клетки.

Тератологические исследования на беременных яванских макаках, которым вводили имипенем/циластатин в дозе 40/40 мг/кг/сутки (внутривенная болюсная инъекция), выявили материнскую токсичность, включающую рвоту, отсутствие аппетита, снижение массы тела, диарею, аборт и смерть в некоторых случаях. Когда имипенем/циластатин (приблизительно 100/100 мг/кг/сутки, или в 3 раза выше рекомендованной суточной дозы для человека) вводили беременным яванским макакам в виде внутривенной инфузии (подобно клиническому применению у человека), наблюдалась минимальная материнская непереносимость (редко – рвота) без летальных исходов, без признаков тератогенности, но имело место повышение частоты эмбриональных потерь по сравнению с контрольной группой (см. раздел 4.6).

Длительные исследования на животных для оценки канцерогенного потенциала имипенема/циластатина не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрокарбонат.

6.2. Несовместимость

Имицинем-ТФ химически несовместим с солью молочной кислоты (лактатом), поэтому при приготовлении растворов лекарственного препарата *нельзя применять растворители, содержащие соль молочной кислоты (лактат)*! Тем не менее, его можно вводить через инфузионные системы, через которые вводились растворы лактата.

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

Хранение восстановленного раствора:

Приготовленные растворы следует использовать немедленно. Интервал времени между началом восстановления и окончанием внутривенной инфузии не должен превышать двух часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Приготовленные растворы нельзя замораживать.

Условия хранения восстановленного раствора препарата указаны в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

500 мг/500 мг во флаконах для инъекций из литого бесцветного стекла 3-го гидролитического класса объемом 10 мл. Флаконы укупорены пробками резиновыми и обкатаны колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачке из коробочного картона или по 36 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в коробке из коробочного картона (упаковка для стационаров).

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

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Восстановление

Содержимое каждого флакона необходимо перенести в 150 мл соответствующего инфузионного раствора – 0,9% раствора хлорида натрия (см. разделы 6.2, 6.3). В исключительных случаях, когда 0,9% раствор хлорида натрия не может быть использован по клиническим причинам, вместо него может использоваться 5% глюкоза.

Предлагаемая процедура заключается в добавлении приблизительно 10 мл соответствующего инфузионного раствора во флакон с лекарственным препаратом. Полученную смесь необходимо хорошо встряхнуть и перенести в контейнер с инфузионным раствором.

ПОЛУЧЕННУЮ СУСПЕНЗИЮ НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ НЕПОСРЕДСТВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ!

Повторить процедуру с дополнительными 10 мл из того же инфузионного контейнера, чтобы обеспечить полный перенос содержимого флакона в инфузионный раствор. Полученную в инфузионном контейнере смесь следует встряхивать до образования прозрачного раствора.

Концентрация восстановленного раствора после вышеуказанной процедуры составляет приблизительно 5 мг/мл как для имипенема, так и для циластатина.

Вариации цвета раствора от бесцветного до светло-желтого не влияют на эффективность лекарственного препарата.

Неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

Лекарственный препарат отпускается по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

СООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл.

тел./факс: (+375) 1774 43 181

адрес электронной почты: triplepharm@gmail.com

Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 24.08.2010 г.

Дата последнего подтверждения регистрации: 20.05.2020 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА