

1144 Б-2017



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цилапенем, 250 мг/250 мг и 500 мг/500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

Международное непатентованное наименование:

Imipenem and cilastatin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит *действующие вещества*: имипенем (в виде имипенема моногидрата) – 250 мг или 500 мг; циластатин (в виде циластатина натриевой соли) – 250 мг или 500 мг (в виде смеси имипенема и циластатина натриевой соли)*.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

один флакон дозировкой 250 мг содержит около 0,657 ммоль натрия (15,11 мг натрия).

один флакон дозировкой 500 мг содержит около 1,314 ммоль натрия (30,23 мг натрия).

*смесь имипенема и циластатина натриевой соли содержит натрия бикарбонат.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

Порошок от белого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Цилапенем для внутривенного введения показан для лечения следующих инфекций:

- осложненные инфекции брюшной полости;
- тяжелая пневмония, включая госпитальную и ИВЛ-ассоциированную пневмонию;
- интранатальные и послеродовые инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Цилапенем можно применять для лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой при подозрении на бактериальную инфекцию.

Лечение пациентов с бактериемией, которая связана или предполагается, что связана 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 препарата Цилапенем соответствуют количеству имипенема/циластатина, которое следует применять.

Суточная доза препарата Цилапенем должна зависеть от типа и тяжести инфекции, выделенного(-ых) возбудителя(-ей) и состояния функции почек у пациента и массы тела (см. разделы 4.4 и 5.1).

Взрослые и подростки

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 форме инфекции (например, пациенты с нейтропенической лихорадкой), рекомендованная доза составляет 1000 мг/1000 мг каждые 6 часов.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

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

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

*У пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин применять Цилапенем не следует, если на протяжении 48 часов не проводился сеанс гемодиализа.

Пациенты, которым проводится гемодиализ

При лечении пациентов, находящихся на гемодиализе с клиренсом креатинина < 15 мл/мин, 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 Цилапенем после проведения гемодиализа с 12-часовыми интервалами, начиная с момента окончания сеанса гемодиализа. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, которым проводятся сеансы диализа, особенно при имеющемся основном заболевании центральной нервной системы (ЦНС). Для пациентов, которым проводится гемодиализ, препарат Цилапенем рекомендован только в случае, если преимущества применения препарата превышают потенциальный риск возникновения судорожного припадка (см. раздел 4.4).

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение препарата Цилапенем у пациентов, которым проводится перитонеальный диализ.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети в возрасте ≥ 1 год



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

В том 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, чтобы дать рекомендации по дозированию препарата для детей в возрасте младше 1 года.

Дети с нарушениями функции почек

Недостаточно клинических данных, чтобы дать рекомендации по дозированию препарата для детей с нарушениями функции почек (уровень сывороточного креатинина >2 мг/дл) (см. раздел 4.4).

Способ применения

Перед применением Цилапенем необходимо восстановить и затем разбавить (см. раздел 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 или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гиперчувствительность к любому антибиотику группы карбапенемов;
- тяжелая реакция гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая форма кожной реакции) к любому другому типу бета-лактамов (например, пенициллины, цефалоспорины).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общая информация

При выборе имипенема/циластатина для проведения лечения следует для каждого отдельного пациента принимать во внимание целесообразность применения антибиотика группы карбапенемов, учитывая такие факторы, как тяжесть инфекции, распространенность резистентности к другим антибиотикам и риск выделения карбапенемрезистентного возбудителя.

Гиперчувствительность

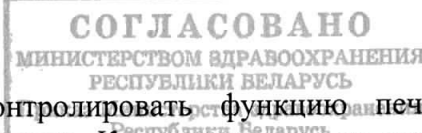
Сообщалось о развитии серьезных и иногда фатальных реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) у пациентов, получавших лечение бета-лактамами антибиотиками. Эти реакции с большей вероятностью могут возникать у пациентов с чувствительностью к многочисленным аллергенам в анамнезе. Перед началом лечения препаратом Цилапенем следует тщательно расспросить пациента относительно ранее возникавших реакций гиперчувствительности к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспорином, другим бета-лактамам антибиотикам и другим аллергенам (см. раздел 4.3). При возникновении аллергической реакции на препарат Цилапенем следует немедленно прекратить лечение. *Серьезные анафилактические реакции требуют немедленного проведения неотложной терапии.*

Функция печени

В период лечения имипенемом/циластатином следует тщательно контролировать функцию печени, поскольку существует риск гепатотоксичности (например, повышение активности трансаминаз, печеночная недостаточность и фульминантный гепатит).

Применение у пациентов с заболеваниями печени: во время лечения

1144 Б-2017



имипенемом/циластатином следует тщательно контролировать функцию печени у пациентов с имеющимися нарушениями функции печени. Коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2).

Гематология

В период лечения имипенемом/циластатином может быть положительным прямой или непрямой тест Кумбса.

Антибактериальный спектр

Следует принимать во внимание антибактериальный спектр имипенема/циластатина (особенно при угрожающих жизни состояниях) перед началом проведения эмпирической терапии. Кроме того, по причине ограниченной чувствительности к имипенему/циластатину специфических возбудителей, например, при бактериальных инфекциях кожи и мягких тканей, следует соблюдать меры предосторожности.

Применение имипенема/циластатина не подходит для лечения таких типов инфекций, за исключением случаев, когда подтверждено и известно, что возбудитель чувствителен к препарату, или если есть высокая вероятность, что такое лечение будет подходящим при предполагаемых возбудителях. Если подозревается или подтверждено, что вовлечен метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* (МРЗС), может быть показано одновременное применение антибактериальных средств, действующих на МРЗС. Если в развитии инфекций, указанных в показаниях, подозревается или доказано участие *Pseudomonas aeruginosa*, может быть показано совместное применение с аминогликозидами (см. раздел 4.1).

Взаимодействие с вальпроевой кислотой

Не рекомендовано одновременное применение имипенема/циластатина и вальпроевой кислоты/натрия вальпроата (см. раздел 4.5).

Clostridium difficile

Сообщалось о развитии колита, связанного с применением антибиотика, и псевдомембранозного колита (от легкой тяжести до угрожающей жизни) при лечении имипенемом/циластатином и практически всеми антибиотиками. Важно учитывать этот диагноз у пациентов с диареей, возникшей во время или после применения имипенема/циластатина (см. раздел 4.8). Следует рассмотреть вопрос об отмене имипенема/циластатина и назначении специфического лечения при *Clostridium difficile*. Не следует назначать препараты, ингибирующие перистальтику кишечника.

Менингит

Цилапенем не рекомендован для лечения менингита.

Почечная недостаточность

Имипенем/циластатин накапливается у пациентов со сниженной функцией почек. Нежелательные реакции со стороны ЦНС могут возникнуть в случае отсутствия коррекции дозы с учетом функции почек (см. разделы 4.2 и 4.4 «Центральная нервная система» в этом разделе).

Центральная нервная система

Сообщалось о нежелательных реакциях со стороны ЦНС, включая миоклоническую активность, спутанность сознания и судороги, особенно при превышении доз, рекомендованных по состоянию функции почек и массы тела. Такие случаи наиболее часто сообщались при нарушениях ЦНС в анамнезе (например, поражения головного мозга или судороги) и/или при нарушении функции почек, при которых может происходить накопление активных компонентов препарата. Поэтому у таких пациентов необходимо строго придерживаться рекомендованной дозы (см. раздел 4.2). У пациентов с судорожным синдромом в анамнезе следует продолжать противосудорожную терапию.

Особое внимание следует уделить неврологическим симптомам или судорогам у детей при наличии факторов риска развития судорог, или при сопутствующей терапии другими



препаратами, снижающими судорожный порог.

При возникновении фокального тремора, миоклонуса или судорог пациент нуждается в определении неврологического статуса и назначении противосудорожной терапии, если она еще не применялась. При продолжении симптомов со стороны ЦНС, показано снижение дозы Цилапенема или прекращение лечения препаратом.

Не следует применять препарат Цилапенем у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 15 мл/минуту, если в течение 48 часов не проводился сеанс гемодиализа. Для пациентов, которым проводится гемодиализ, препарат Цилапенем рекомендован только в случае, если преимущества его применения превышают потенциальный риск возникновения судорог (см. раздел 4.2).

Применение у пациентов пожилого возраста

Эффективность и безопасность имипенема/циластатина при в/в введении у пожилых лиц старше 65 лет не отличается от таковых у лиц более молодого возраста. Однако, учитывая характерные для этой возрастной группы сниженные функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, а также наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующей медикаментозной терапии, следует соблюдать осторожность в выборе дозы, придерживаясь нижних границ рекомендуемых доз. Целесообразно проводить мониторинг выделительной функции почек.

Дети

Недостаточно клинических данных, чтобы дать рекомендации о применении препарата Цилапенем у детей в возрасте до 1 года или у детей с нарушением функции почек (уровень сывороточного креатинина > 2 мг/дл) (см. подраздел «Центральная нервная система» в этом разделе).

Содержание натрия

Каждый флакон препарата дозировкой 250 мг/250 мг содержит менее 1 ммоль натрия (15,11 мг), то есть по сути не содержит натрия.

Каждый флакон препарата дозировкой 500 мг/500 мг содержит около 1,314 ммоль натрия (30,23 мг), что составляет 1,51% рекомендуемой максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого человека.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

Антикоагулянты для перорального применения

Одновременное применение антибиотиков и варфарина может усиливать антикоагулянтные свойства последнего.

Получено много сообщений об усилении антикоагулянтных эффектов перорально применявшихся антикоагулянтов (включая варфарин) у пациентов, которые одновременно получали антибиотики. Этот риск может зависеть от основного инфекционного заболевания, возраста и общего состояния пациента, поэтому трудно оценить роль

антибактериального препарата в повышении показателя МНО (международного нормализованного отношения). Рекомендовано часто проверять показатель МНО во время и вскоре после одновременного применения антибиотиков и пероральных антикоагулянтов.

Одновременное применение препарата Цилапенем и пробенецида приводило к минимальным повышениям уровней имипенема в плазме крови и периода полувыведения из плазмы крови. Выведение с мочой активного (неметаболизированного) имипенема снижалось приблизительно до 60% от дозы препарата Цилапенем, применявшегося одновременно с пробенецидом. При одновременном применении препарата Цилапенем и пробенецида уровни циластатина в плазме крови и его период полувыведения увеличивались в 2 раза, но не наблюдалось влияния на выведение циластатина с мочой.

Педиатрические пациенты

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

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.

Цилапенем можно применять в период беременности только в случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Имипенем и циластатин в небольших количествах выводятся с грудным молоком матери. После перорального применения наблюдается незначительная абсорбция каждого компонента.

Поэтому маловероятно, что при кормлении грудью ребенок будет подвергаться экспозиции значительных количеств препарата. Если применение препарата Цилапенем 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. Однако некоторые нежелательные реакции, связанные с применением препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять на способность управлять автотранспортом и механизмами (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

В клинических исследованиях при участии 1723 пациентов, получавших лечение имипенемом/циластатином (внутривенно), наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях (как минимум, возможно связанных с проведением терапии): тошнота (2%), 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%). Подобным образом, наиболее часто сообщалось о следующих местных нежелательных реакциях: флебит/тромбофлебит (3,1%), боль в месте инъекции (0,7%), эритема в месте инъекции (0,4%) и индукция вены (0,2%). Также часто сообщалось о повышении уровня сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

О следующих нежелательных реакциях сообщалось в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения.

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: 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 ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные группы	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	ухудшение миастении гравис, головная боль
	частота неизвестна	ажитация, 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, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	часто	тромбофлебит
	нечасто	гипотензия
	очень редко	приливы крови
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 препарата, 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

Системно-органные группы	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	сыпь (например, экзантематозная)
	нечасто	крапивница, зуд
	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 (безопасное, не следует путать с гематурией). Трудно оценить влияние применения препарата на изменение функции почек, поскольку, как правило, присутствуют предрасполагающие факторы для развития преренальной азотемии или нарушение 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 уровня сывороточных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови
	нечасто	положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, повышение уровня азота мочевины крови

Дети (в возрасте ≥ 3 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

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

<https://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

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

Лечение: специальной информации по лечению передозировки имипенемом/циластатином нет. Имипенем/циластатин натрия подвергается гемодиализу. Однако эффективность данной процедуры при передозировке неизвестна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Карбапенемы.

Код АТС: J01DH51.

5.1.1 Механизм действия

В состав препарата Цилапенем входят два компонента: имипенем и циластатин натрия в соотношении 1:1 по весу.

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

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

Циластатин натрия является конкурентным, обратимым и специфическим ингибитором дегидропептидазы I (почечного фермента, который метаболизирует и инактивирует имипенем). Он не имеет собственной антибактериальной активности и не влияет на бактериальную активность имипенема.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь

Как и в отношении других бета-лактамов антибиотиков, время, когда концентрация имипенема превышала МИК ($T > \text{МИК}$), лучше всего коррелировало с эффективностью.

Механизм резистентности

Резистентность к имипенему может наблюдаться вследствие следующего:

- снижение проницаемости внешней мембраны грамотрицательных бактерий (по причине снижения выработки поринов);
- имипенем может быть активно удален из клетки эффлюксной помпой;
- ослабление родства ПСБ с имипенемом;
- имипенем является устойчивым 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, как правило, также резистентны к имипенему. Нет перекрестной резистентности в зависимости от мишени между имипенемом и препаратами класса хинолонов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов.

1144 Б-2017



Пограничные концентрации

Значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) согласно Европейскому комитету по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST, версия 12.0 от 01.01.2022)

Микроорганизм	Чувствительность (мг/л)	Резистентность (мг/л)
<i>Enterobacterales</i> ¹ (кроме <i>Morganellaceae</i>)	≤2	>4
<i>Enterobacterales</i> ^{1,2} (<i>Morganellaceae</i>)	≤0,001	>4
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001	>4
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤2	>4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Чувствительность стафилококков к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к цефокситину.	
<i>Enterococcus</i> spp.	≤0,001	>4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Чувствительность стрептококков групп A, B, C и G к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину.	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{3,4}	≤2	>2
Viridans group streptococci	≤2	>2
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤2	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁵	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> ¹	Пограничные значения для серьезных системных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i> (менингит с септициемией или без нее), были определены только для меропенема.	
<i>Bacillus</i> spp. (кроме <i>B. anthracis</i>)	≤0,5	>0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤2	>2
Невидоспецифические пограничные значения ⁶	≤2	>4

1. При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие карбапенемазы, могут быть оценены как чувствительные к карбапенемам. В этом случае изменение категории чувствительности не требуется. То есть присутствие или отсутствие карбапенемаз само по себе не влияет на клиническую интерпретацию результата определения чувствительности. Выявление и характеристику карбапенемаз следует проводить в целях инфекционного контроля и общественного здравоохранения. Скрининг карбапенемаз рекомендуется проводить для всех изолятов с МПК меропенема >0,125 мг/л (диаметром зоны подавления роста <28 мм).

2. Природно низкая активность имипенема в отношении *Morganella morganii*, *Proteus* spp. и *Providencia* spp. требует высокой экспозиции имипенема.

3. Скрининг с диском с оксациллином 1 мкг или определение МПК бензилпенициллина следует использовать для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥20 мм или МПК бензилпенициллина ≤0,06 мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные к имипенему без дальнейшего тестирования. Положительный результат скрининга (зона подавления роста <20 мм или МПК бензилпенициллина >0,06 мг/л) подтверждает наличие механизма резистентности к бета-лактамам (алгоритм дальнейших действий см. www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

4. Меропенем – единственный карбапенем, используемый для лечения менингита.

5. Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во

всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию.

6. Пограничные невидовые концентрации установлены, преимущественно, по данным фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от МИК специфических видов. Данные пограничные значения применяются только при отсутствии видоспецифических пограничных значений или других рекомендаций в видоспецифических таблицах.

Для получения новой информации, касающейся критериев интерпретации тестов на восприимчивость и связанных с тестом методов и стандартов контроля качества, установленных EUCAST для данного лекарственного препарата, смотрите www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

Чувствительность

Распространенность приобретенной резистентности у отдельных видов бактерий может варьировать в зависимости от географического положения и с течением времени, поэтому желательно располагать местными данными о резистентности, в частности при лечении тяжелых инфекций. По мере необходимости, следует обратиться за рекомендациями к специалисту, если местная распространенность резистентности такова, что полезность препарата относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна.

Обычно чувствительные микроорганизмы:

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный)*, *Staphylococcus coagulase negative* (метициллин-чувствительный), *Streptococcus agalacticae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, группа *Streptococcus viridans*.

Грамотрицательные аэробы: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Serratia marcescens*.

Грамположительные анаэробы: *Clostridium perfringens***.

Грамотрицательные анаэробы: *Bacteroides fragilis*, группа *Bacteroides fragilis*, виды *Fusobacterium*, *Porphyromonas asaccharolytica*, виды *Prevotella*, виды *Veillonella*.

Виды микроорганизмов, которые могут приобретать устойчивость

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Виды микроорганизмов, которые обладают природной резистентностью

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*.

Грамотрицательные аэробы: некоторые штаммы *Burkholderia cepacia* (ранее *Pseudomonas cepacia*), виды *Legionella*, *Stenotrophomonas maltophilia* (ранее *Xanthomonas maltophilia*, ранее *Pseudomonas maltophilia*).

Другие: виды *Chlamydia*, виды *Chlamydophila*, виды *Mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum*.

*все метициллинрезистентные стафилококки являются резистентными к имипенему/циластатину.

**использованы невидовые пограничные концентрации (согласно Европейскому комитету по определению чувствительности к антибиотикам).

5.2 Фармакокинетические свойства

Имипенем

Абсорбция

У здоровых добровольцев после внутривенного введения препарата Цилапенем 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,

1144 Б-2017



соответственно. При применении таких доз уровни имипенема в плазме крови снижались до 1 мкг/мл или ниже через 4-6 часов.

Распределение

Имипенем приблизительно на 20% связывается с белками сыворотки крови.

Биотрансформация

При монотерапии имипенем метаболизируется в почках посредством дегидропептидазы-I. Индивидуальное выведение с мочой варьирует 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 терапевтические антибактериальные уровни имипенема достигаются в моче и в плазме крови.

Выведение

Период полувыведения имипенема из плазмы крови – 1 час. Приблизительно 70% применявшегося антибиотика выводилось в неизменном виде с мочой на протяжении 10 часов; после этого выведения имипенема с мочой не наблюдается. Концентрации имипенема в моче превышали 10 мкг/мл на протяжении 8 часов после применения препарата Цилапенем в дозе 500 мг/500 мг. Остальная часть применявшейся дозы выводилась с мочой в виде метаболитов, не обладающих антибактериальной активностью, а количество имипенема, выведившееся с калом, практически равнялось нулю.

Не наблюдалось кумуляции имипенема в плазме крови или в моче при применении препарата Цилапенем каждые 6 часов у пациентов с нормальной функцией почек.

Циластатин

Абсорбция

Максимальные уровни циластатина в плазме крови после внутривенного введения препарата Цилапенем 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.

Биотрансформация и выведение

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 применения препарата Цилапенем. После этого выведение циластатина с мочой не наблюдается. 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

После разового внутривенного введения препарата Цилапенем в дозе 250 мг/250 мг показатель площади под кривой (AUC) имипенема повышался в 1,1, 1,9 и 2,7 раза у пациентов с нарушениями функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/минуту/1,73 м²), умеренной степени тяжести (КК 30 - <50 мл/минуту/1,73 м²) и тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/минуту/1,73 м²), соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (КК >80 мл/минуту/1,73 м²), а показатель AUC циластатина повышался в 1,6, 2,0 и 6,2 раза у пациентов с нарушениями функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени

1144 Б-2017



тяжести, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. После внутривенного введения препарата Цилапенем в разовой дозе 250 мг/250 мг 24 часа после проведения гемодиализа показатели AUC имипенема и циластатина были в 3,7 и 16,4 раза выше, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. После внутривенного введения препарата Цилапенем выведение с мочой, почечный клиренс и плазменный клиренс имипенема и циластатина снижаются соответственно степени нарушения функции почек. Необходима коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика имипенема у пациентов с нарушениями функции печени не изучалась. Поскольку метаболизм имипенема в печени ограничен, не ожидается, что при нарушении функции печени будет влияние на фармакокинетические свойства. Поэтому не рекомендована коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции печени.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Средний клиренс и объем распределения (V_{dss}) 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 применения имипенема/циластатина в дозе 25/25 мг/кг массы тела была на 9% выше, чем экспозиция у взрослых при применении дозы 1000 мг/1000 мг.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные свидетельствуют об отсутствии специфического риска для человека, исходя из результатов исследований 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 нефротоксичные эффекты имипенема у кролей и обезьян. Имеющиеся данные указывают на то, что циластатин предупреждает нефротоксичность, предотвращая вход имипенема в тубулярные клетки.

Тератологические исследования на беременных яванских макаках, которым вводили имипенем/циластатин в дозе 40/40 мг/кг/сутки (болюсная внутривенная инъекция), выявили материнскую токсичность, включающую рвоту, отсутствие аппетита, снижение массы тела, диарею, аборт и смерть в некоторых случаях. Когда имипенем/циластатин натрия (приблизительно 100/100 мг/кг/сутки или в 3 раза выше рекомендованной суточной дозы для человека, в/в) 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.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия бикарбонат

6.2 Несовместимость

Препарат химически несовместим с лактатом, и его нельзя разводить в растворах, содержащих лактат.

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

2 года.

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

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг/250 мг или 500 мг/500 мг действующих веществ во флаконах. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 12 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в групповые коробки.

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

Правила приготовления, введения и хранения раствора лекарственного средства

Содержимое каждого флакона необходимо перенести в 50 мл (для дозировки 250 мг/250 мг) или 100 мл (для дозировки 500 мг/500 мг) соответствующего инфузионного раствора – 0,9% раствора натрия хлорида. В исключительных случаях, когда 0,9% раствор натрия хлорида не может быть использован по клиническим причинам, вместо него может использоваться 5% раствор глюкозы.

Предлагаемая процедура приготовления 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 имипенема и циластатина в приготовленном растворе составляет около 5 мг/мл.

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

Флакон с лекарственным средством предназначен для однократного применения.

1144 Б-2017



Информация об условиях и сроке хранения готовых инфузионных растворов приведена в разделе 6.3.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 28 сентября 2007 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА