

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ, 250 мг + 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ, 500 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: имипенем + [циластатин]

ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ, 250 мг + 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 250 мг имипенема (в виде моногидрата) и 250 мг циластатина (в виде натриевой соли).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ, 500 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

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-ДЖИЭФСИ 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-ДЖИЭФСИ для внутривенного введения показан для лечения:

- инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Acinetobacter spp.*,

*Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*;

- инфекций мочевыводящих путей (осложненных и неосложненных), вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- интраабдоминальных инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*, *Fusobacterium* spp.;
- гинекологических инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Enterobacter* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*;
- бактериальной септицемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- инфекций костей и суставов, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*;
- инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*, *Fusobacterium* spp.;
- инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы).

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Расчет общей суточной дозы препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ должен основываться на степени тяжести инфекции. Суточную дозу разделяют на несколько применений в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов и функции почек.

##### Режим дозирования

При выборе дозы препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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-ДЖИЭФСИ основаны на количестве вводимого имипенема; эквивалентное количество

циластатина также присутствует в растворе. Данные дозы следует применять у пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 90$  мл/мин.

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

**Таблица 1. Режим дозирования препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 90$  мл/мин**

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	Доза препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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 пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек не требуется коррекции режима дозирования.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с клиренсом креатинина  $\leq 90$  мл/мин необходимо снижение дозы препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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:

$$0,85 \times (\text{значение клиренса креатинина, рассчитанное для мужчин})$$

**Таблица 2. Режим дозирования препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушением функции почек**

	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	$\geq 90$	от $\geq 60$ до $< 90$	от $\geq 30$ до $< 60$	от $\geq 15$ до $< 30$
Доза препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ	500 мг каждые 6 ч	400 мг каждые 6 ч	300 мг каждые 6 ч	200 мг каждые 6 ч

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)*,†	ИЛИ			
	1000 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 12 ч
Доза препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при увеличенной экспозиции (I) (EUCAST)*,†	1000 мг каждые 6 ч	750 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 12 ч

\* Каждая доза препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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  $\geq 15$  мл/мин, но  $< 30$  мл/мин, может быть повышен риск развития судорог (см. раздел 4.4.). Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не должны получать препарат ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

Схема дозирования для пациентов, находящихся на гемодиализе:

При лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, находящихся на гемодиализе, следует применять приведенные в Таблице 2 рекомендации по режиму дозирования для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, но больше или равным 15 мл/мин.

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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-ДЖИЭФСИ 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*

При нарушении функции печени не требуется коррекции режима дозирования.

#### Дети

Безопасность и эффективность применения препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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  $\geq 40$  кг: режим дозирования не отличается от режима дозирования для взрослых.

- Дети старше 3 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-ДЖИЭФСИ 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-ДЖИЭФСИ 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. 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-лактамы антибиотики (например, пенициллины или цефалоспорины).
- 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**

#### Инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*

Внутривенный путь введения препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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-лактамами антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро выработать резистентность к препарату ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ в 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-ДЖИЭФСИ в клинической практике препарат следует использовать только для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами, чья чувствительность к имипенему доказана (или предполагается). 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-лактамов антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Для большинства антибиотиков группы бета-лактамов сообщалось о возможности развития тяжелых реакций (включая анафилаксию). Перед началом лечения препаратом ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамы антибиотиков. При возникновении аллергической реакции на препарат ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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 лечения инфекций антибиотиками других групп (не карбапенемов) у пациентов, получающих противосудорожную терапию вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия. При необходимости применения препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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 введения препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

### Антибактериальный спектр

Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ, особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Кроме того, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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) будет чувствителен к препарату.

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-ДЖИЭФСИ. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ (см. раздел 4.1).

### Функция печени

Из-за риска гепатотоксичности (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-ДЖИЭФСИ. Коррекции дозы не требуется.

### Центральная нервная система

Как и в случае применения других бета-лактамов антибиотиков, имелись сообщения о побочных реакциях со стороны центральной нервной системы (ЦНС), таких как 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-ДЖИЭФСИ или отменить его.

#### Почечная недостаточность

Препарат ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ не следует принимать пациентам с клиренсом креатинина  $<15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ будет проводиться гемодиализ.

Применение препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел 4.2.).

#### Вспомогательные вещества

Каждый флакон препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 250 мг + 250 мг содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть практически его не содержит.

Каждый флакон препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 500 мг + 500 мг содержит 1,6 ммоль (37,5 мг) натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

#### Дети

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

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Ганцикловир

При одновременном применении препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ с ганцикловиром повышается риск развития генерализованных судорог. Эти препараты не рекомендуется назначать одновременно, за исключением 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 препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ и пробенецида не рекомендуется.

#### Препараты вальпроевой кислоты

Имеются описания клинических случаев, показывающие, что при одновременном применении карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия снижается сывороточная концентрация вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может снизиться 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 глюкуроновый метаболит вальпроевой кислоты (VPA-g) превращается обратно в вальпроевую кислоту, что приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

#### Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение антибиотиков с варфарином может усиливать его антикоагулянтное действие. Имеются многочисленные сообщения об усилении антикоагулянтного эффекта пероральных антикоагулянтов, включая варфарин, при одновременном применении с антибактериальными препаратами. Риск усиления антикоагулянтного эффекта зависит от характера и тяжести инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому оценить влияние антибактериального препарата на увеличение международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Рекомендуется периодически контролировать МНО при одновременном применении антибиотиков с пероральными антикоагулянтами и в первое время после его прекращения.

Препарат ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ не следует смешивать в одном шприце или одном инфузионном растворе с другими антимикробными препаратами; при этом разрешено одновременное раздельное (например, через отдельные внутривенные катетеры), либо последовательное введение с другими антибиотиками (аминогликозидами).

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Безопасность применения препарата при беременности не изучена. Поэтому препарат ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ применяют только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### Лактация

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

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

Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Некоторые побочные эффекты, связанные с применением препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять

на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8.).

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях имипенем+[циластатин] внутривенно вводился 1723 пациентам. Наиболее частыми системными побочными эффектами, вероятно связанными с применением препарата, были тошнота (2,0%), диарея (1,8%), рвота (1,5%), сыпь (0,9%), лихорадка (0,5%), снижение артериального давления (0,4%), судороги (0,4%) (см. раздел 4.4), головокружение (0,3%), зуд (0,3%), крапивница (0,2%), сонливость (0,2%). Наиболее частыми местными побочными эффектами были флебит/тромбофлебит (3,1%), боль в месте введения (0,7%), эритема в месте введения (0,4%) и уплотнение стенки вен (0,2%). Также часто сообщалось о повышении активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали 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 ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Таблица 3. Нежелательные реакции**

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
	нейтропения	
	лейкопения	
	тромбоцитопения	
	редко	тромбоцитоз
очень 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
		судороги

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы		миоклония
		головокружение
		сонливость
	редко	энцефалопатия
		парестезия
		тремор
		извращение вкуса
	очень редко	обострение миастении
		головная боль
	частота неизвестна	ажитация
дискинезия		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	редко	снижение слуха
	очень редко	вертиго
		звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	очень редко	цианоз
		тахикардия
		ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	часто	тромбофлебит
	нечасто	снижение артериального давления
	очень редко	«приливы»
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень редко	одышка
		гипервентиляция
		боль в горле
Желудочно-кишечные нарушения	часто	диарея
		рвота*
		тошнота*
	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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		синдром Стивенса-Джонсона
		мультиформная эритема
		эксфолиативный дерматит
	очень редко	гипергидроз
		изменения структуры кожи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	очень редко	полиартралгия
		боль в грудном отделе позвоночника
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей <sup>†</sup>	редко	острая почечная недостаточность
		олигурия/анурия
		полиурия
		изменение цвета мочи <sup>‡</sup>
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

\* – чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией;

† – роль имипенема+[циластатина] в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек;

‡ – изменение цвета мочи безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию.

### Дети

В клиническом исследовании с участием 178 детей старше 3 месяцев наблюдавшиеся побочные эффекты были сопоставимы с побочными эффектами, зарегистрированными у взрослых пациентов.

## Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

### *Российская Федерация*

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](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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. В случае передозировки рекомендуется отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии. Имипенем и циластатин натрия выводятся посредством гемодиализа, однако эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: J01DH51

### Механизм действия

Препарат ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ состоит из двух компонентов:

1) имипенема, представителя класса бета-лактамов антибиотиков – тиенамицинов; и  
2) циластатина натрия – специфического фермента-ингибитора, тормозящего метаболизм имипенема в почках и значительно увеличивающего концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях.

Имипенем является ингибитором синтеза клеточной стенки бактерий и обладает бактерицидным действием по отношению к широкому спектру патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, как аэробных, так и анаэробных.

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

#### Фармакодинамические эффекты

Устойчивость комбинации 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 действию большинства бета-лактамных антибиотиков.

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

Спектр противомикробной чувствительности имипенема *in vivo* и *in vitro*:

#### **Аэробные грамположительные микроорганизмы:**

*Enterococcus faecalis* (*Enterococcus faecium* не чувствителен *in vitro*)

*Staphylococcus aureus*, включая пеницилиназообразующие штаммы

*Staphylococcus epidermidis*, включая пеницилиназообразующие штаммы (метициллинрезистентные стафилококки нечувствительны к имипенему)

*Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

#### **Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:**

*Acinetobacter spp.*

*Citrobacter spp.*

*Enterobacter spp.*

*Escherichia coli*

*Gardnerella vaginalis*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella spp.*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Pseudomonas aeruginosa* (имипенем неактивен *in vitro* в отношении *Stenotrophomonas* [ранее *Xanthomonas*, ранее *Pseudomonas*] *maltophilia* и некоторых штаммов комплекса *Burkholderia cepacia*), *Serratia spp.*, включая *S. marcescens*

#### **Анаэробные грамположительные микроорганизмы:**

*Bifidobacterium spp.*

*Clostridium spp.*

*Eubacterium spp.*

*Peptococcus spp.*

*Peptostreptococcus spp.*

*Propionibacterium spp.*

#### **Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:**

*Bacteroides spp.*, включая *B. fragilis*

*Fusobacterium spp.*

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

**Аэробные грамположительные микроорганизмы:**

- Bacillus spp.*
- Listeria monocytogenes*
- Nocardia spp.*
- Staphylococcus saprophyticus*
- Streptococcus spp.* групп С, G и *viridans*

**Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:**

- Aeromonas hydrophila*
- Alcaligenes spp.*
- Capnocytophaga spp.*
- Haemophilus ducreyi*
- Neisseria gonorrhoeae*, включая пенициллиназообразующие штаммы
- Pasteurella spp.*
- Providencia stuartii*

**Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:**

- Prevotella bivia*
- Prevotella disiens*
- Prevotella melaninogenica*
- Veillonella spp.*
- In vitro* действует синергически с аминокликозидами в отношении некоторых штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.

**5.2. Фармакокинетические свойства**

Абсорбция

После внутривенного введения 250 мг имипенема + 250 мг циластатина и 500 мг имипенема + 500 мг циластатина время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) в плазме – 20 мин для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) составляет 21–58 мкг/мл для имипенема и 21–55 мкг/мл для циластатина. В течение 4–6 ч после введения препарата концентрация имипенема снижается до 1 мкг/мл и ниже. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) для каждого из компонентов составляет 1 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 20% для имипенема и 40% – для циластатина. После внутривенного введения имипенема+циластатина в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентраций имипенема в тканях и средах организма человека (Таблица 4).

**Таблица 4. Распределение имипенема в тканях и средах организма при введении имипенем+[циластатин]**

Ткань или среда	Концентрация имипенема, мкг/мл или мкг/г	Время измерения (ч)
Стекловидное тело яблока	3,4	3,5
Внутриглазная жидкость	2,99	2,0
Ткань легкого	5,6	1,0

Ткань или среда	Концентрация имипенема, <span style="color: red;">(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)</span>	
	мкг/мл или мкг/г	Время измерения (ч)
Мокрота	4,4	1,0
Плевральная жидкость	22,0	1,0
Перитонеальная жидкость	23,9	2,0
Желчь	5,3	2,25
Ликвор (без воспаления)	1,0	4,0
Ликвор (при менингите)	2,6	2,0
Секрет предстательной железы	0,2	1,0–1,5
Ткань предстательной железы	5,3	1,0–2,75
Фаллопиевы трубы	13,6	1,0
Эндометрий	11,1	1,0
Миометрий	5,0	1,0
Костная ткань	2,6	1,0
Интерстициальная жидкость	16,4	1,0
Кожа	4,4	1,0
Соединительная ткань	4,4	1,0

### Элиминация

Примерно 70% введенной дозы имипенема выводится почками в течение 10 ч. Концентрация имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 ч после внутривенной инфузии препарата.

Около 70–80% циластатина выводится почками в течение 10 ч после внутривенного введения препарата. При внутривенном введении препарата каждые 6 ч пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипепема и циластатина в плазме крови или моче не наблюдали.

### Почечная недостаточность

При нарушении функции почек  $T_{1/2}$  имипепема и циластатина увеличиваются.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Натрия гидрокарбонат.

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

#### Невскрытый флакон

3 года.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата

Препарат ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ, порошок для приготовления раствора для инфузий поставляется в однодозовых флаконах и восстанавливается путем добавления во флакон подходящего растворителя (см. раздел 6.6).

Готовый раствор для инфузий сохраняет активность в течение 4 часов при хранении при комнатной температуре или в течение 24 часов при хранении в холодильнике (4 °С). Раствор препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

В Таблице 5 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ, приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике.

**Таблица 5. Стабильность инфузионного раствора препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ после восстановления**

Растворитель	Срок стабильности препарата	
	Комнатная температура (25 °С)	Холодильник (4 °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 для инъекций + 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**

Не храните при температуре 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 250 мг + 250 мг, 500 мг + 500 мг.

Количество препарата, соответствующее 250 мг имипенема и 250 мг циластатина, помещают во флакон из бесцветного стекла (1 гидролитического класса) вместимостью 10 мл или 20 мл, герметично укупоренный пробкой из хлорбутиловой резины, обжатым колпачком алюминиевым или колпачком комбинированным (колпачком алюминиевым с предохранительной полипропиленовой крышкой с тиснением «GRHC» или без него).

Количество препарата, соответствующее 500 мг имипенема и 500 мг циластатина, помещают во флакон из бесцветного стекла (1 гидролитического класса) вместимостью 20 мл, герметично укупоренный пробкой из хлорбутиловой резины, обжатым колпачком алюминиевым или колпачком комбинированным (колпачком алюминиевым с предохранительной полипропиленовой крышкой с тиснением «GRHC» или без него).

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Для стационаров: по 5, 10 или 50 флаконов с равным количеством листов-вкладышей в короб картонный.

На короб наклеивают этикетку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

##### Приготовление раствора препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий

Препарат ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ 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.

Для приготовления раствора для инфузий используют следующие растворители:

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

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

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.

Приготовление раствора препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий для пациентов с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий будет зависеть от клиренса креатинина, как показано в Таблице 6.

- 1) Приготовьте 100 мл раствора для инфузий, как указано выше.
- 2) Выберите объем конечного инфузионного раствора (мл), требуемого для подходящей дозы препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ, как показано в Таблице 6.

**Таблица 6. Приготовление препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ для внутривенных инфузий**

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ (имипенем+циластатин), мг	Объем, удаляемый из приготовленного раствора, мл	Объем конечного инфузионного раствора для требуемой дозы, мл
Для дозировки 250 мг + 250 мг (имипенем+циластатин)			
≥90	500/500	-	200
от ≥60 до <90	400/400	40	160
от ≥30 до <60	300/300	80	120
от ≥15 до <30	200/200	20	80
Для дозировки 500 мг + 500 мг (имипенем+циластатин)			
≥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

Разрешено одновременное раздельное (например, через отдельные внутривенные катетеры), либо последовательное введение препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ с другими антибиотиками (аминогликозидами).

Нет особых требований к утилизации.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ДЖИЭФСИ», Российская Федерация

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

Электронная почта: safety@gphc.ru

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33  
Электронная почта: safety@gphc.ru

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН-ДЖИЭФСИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>