ЛП-№(010784)-(РГ-RU) от 02.07.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТИЕПЕНЕМ®

Торговое название препарата: Тиепенем®

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Имипенем + [Циластатин]

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий.

Состав на 1 флакон:

***Действующие вещества*:** имипенема моногидрат 530,7 мг, в пересчете на имипенем 500 мг; циластатин натрия 530,1 мг, в пересчете на циластатин 500 мг;

Вспомогательное вещество: натрия гидрокарбонат 20,0 мг

Описание: мелкокристаллический порошок от почти белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия: другие бета-лактамные антибактериальные средства: карбапенемы

Код АТХ: J01DH51

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тиепенем® - состоит из двух компонентов: 1) имипенема, первого представителя нового класса бета-лактамных антибиотиков – тиенамицинов; и 2) циластатина – 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.

Устойчивость препарата Тиепенем® 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Антибактериальный спектр препарата Тиепенем® 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 пенициллиназообразующие штаммы,

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

Streptococcus agalactiae (стрептококки группы B),

Streptococcus pneumoniae,

Streptococcus pyogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter spp.,

Citrobacter spp.,

Enterobacter spp.,

Escherichia coli,

Gardnerella vaginalis,

Haemophilus influenzae,

Haemophilus parainfluenzae,

Klebsiella spp.,

Morganella morganii,

Proteus vulgaris,

Providencia rettgeri,

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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. г*рупп C, G и группы *Viridans/*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы**:**

Aeromonas hydrophila,

Alcaligenes spp.,

Capnocytophaga spp.,

Haemophilus ducreyi,

Neisseria gonorrhoeae, включая пенициллиназообразующие штаммы,

Pasteurella spp.,

Providencia stuartii.

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы**:**

P*revotella bivia,*

Prevotella disiens,

Prevotella melaninogenica,

Veillonella spp.;

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

Фармакокинетика

После внутривенного (в/в) введения раствора препарата Тиепенем® время достижения максимальной концентрации ($ТС_{max}$) составляет 20 мин для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация ($С_{max}$) достигает значений от 21 до 58 мкг/мл имипенема и от 21 до 55 мкг/мл для циластатина. После введения препарата Тиепенем® в течение 4-6 часов $С_{max}$ имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Период полувыведения для каждого из компонентов составляет 1 час. Свзывание с белками плазмы составляет 20% для имипенема и 40% - для циластатина. Примерно 70% введенного в/в имипенема выводится почками в течение 10 часов. Концентрация имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 часов после в/в введения препарата Тиепенем®.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Около 70-80% циластатина выводится почками в течение 10 часов после в/в введения препарата.

При в/в введении препарата Тиепенем® через каждые 6 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема/циластатина в плазме или моче не наблюдали. После в/в введения препарата Тиепенем® в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентрации имипенема в тканях и средах организма человека:

Ткань или среда	Концентрация имипенема, мкг/мл или мкг/г	Время измерения (ч)
Стекловидное тело глазного яблока	3,4	3,5
Внутриглазная жидкость	2,99	2,0
Ткань легкого	5,6	1,0
Мокрота	2,1	1,0
Плевральная жидкость	22,0	1,0
Перитонеальная жидкость	23,9	2,0
Желчь	5,3	2,25
Ликвор (без воспаления)	1,0	4,0
Ликвор (при воспалении)	2,6	2,0
Секрет предстательной железы	0,2	1,0-1,5
Ткань предстательной железы	5,3	1,0-2,75
Фаллопиевы трубы	13,6	1,0
Эндометрий	11,1	1,0
Миометрий	5,0	1,0
Костная ткань	2,6	1,0
Интерстициальная жидкость	16,4	1,0
Кожа	4,4	1,0
Соединительная ткань	4,4	1,0

Показания к применению

Препарат Тиепенем® для в/в введения применяется при лечении тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей.

Препарат Тиепенем® для в/в введения показан для лечения:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Bifidobacterium spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Bacteroides spp., включая *B. fragilis, Fusobacterium spp.*

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; повышенная чувствительность к другим карбапенемам; тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любые другие бета-лактамные антибиотики (например, пенициллины или цефалоспорины).
- Дети до 3 месяцев;
- Дети с нарушением функции почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл).
- Пациенты с клиренсом креатинина (КК) менее 15 мл/мин (за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 часов после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

С осторожностью

- Псевдомембранозный колит,
- Пациенты, имеющие в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта;
- Пациенты с клиренсом креатинина <90 мл/мин;
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Пациенты с заболеваниями ЦНС.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Период грудного вскармливания

Имипенем и циластатин натрия проникают в небольших количествах в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на время лечения.

Способ применения и дозы

Способ применения

Внутривенно капельно.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО.

В рекомендациях по дозировке препарата Тиепенем® указано количество имипенема, подлежащего введению. Расчет общей суточной дозы препарата Тиепенем® должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяться на несколько применений в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов и функции почек.

Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек:

При выборе дозы препарата Тиепенем® для лечения взрослых пациентов следует основываться на данных о предполагаемой или подтвержденной чувствительности микроорганизмов к имипенему, как показано в Таблице 1. Рекомендации по дозированию препарата Тиепенем® основаны на количестве вводимого импенема; эквивалентное количество циластатина также присутствует в растворе. Данные дозы следует применять у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 90 мл/мин. Необходимо снижение дозы для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациентов с клиренсом креатинина <90 мл/мин, как показано в Таблице 2 (см. «*Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек*»).

Рекомендуется, чтобы общая доза препарата не превышала 4 г.

Доза препарата Тиепенем® для в/в инфузий, равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20-30 мин. Доза 1000 мг должна вводиться внутривенно в течение 40-60 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Тиепенем® у взрослых пациентов с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	**Доза препарата**
Если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана чувствительными штаммами бактерий	500 мг каждые 6 часов
	ИЛИ
	1000 мг каждые 8 часов
Если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью	1000 мг каждые 6 часов

Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек:

У пациентов с клиренсом креатинина ≤90 мл/мин необходимо снижение дозы препарата, 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:

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

для женщин:

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

Таблица 2. Режим дозирования препарата Тиепенем® у взрослых пациентов с нарушением функций почек

	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	≥90	От ≥60 до <90	От ≥30 до <60	От ≥15 до <30
Доза препарата, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана чувствительными штаммами бактерий*,†	500 мг каждые 6 часов	400 мг каждые 6 часов	300 мг каждые 6 часов	200 мг каждые 6 часов
	ИЛИ			
	1000 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 12 часов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Доза препарата, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью (см. «Фармакодинамика»)*,†	1000 мг каждые 6 часов	750 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 12 часов

* Каждая доза, 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 ≥15 мл/мин, но ≤ 30 мл/мин, может быть повышен риск развития судорог (см. раздел «*Особые указания*»). Пациенты с клиренсом креатинина <15 мл/мин не должны получать препарат Тиепенем® за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата Тиепенем® 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 (см. «*Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек*») рекомендации по режиму дозирования для пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, ≥ 15 мл/мин.

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат Тиепенем® 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 Тиепенем® пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел «*Особые указания*»).

Пожилые пациенты

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

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушенной функцией печени коррекции дозы не требуется.

Схема дозирования для детей с 3-х месячного возраста

Для детей рекомендуется следующая схема дозирования:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Дети с массой тела ≥40 кг должны получать такие же дозы, как и взрослые пациенты.
- Дети старше 3-х месяцев с массой тела менее 40 кг должны получать препарат в дозе 15 мг/кг с 6-часовыми интервалами. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

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

Приготовление раствора препарата Тиепенем® для в/в инфузий

Препарат Тиепенем® для внутривенных инфузий поставляется во флаконе, содержащем одну дозу сухого порошка, который необходимо восстановить и дополнительно разбавить, применяя асептическую технику, для получения раствора для инфузий.

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

Следующие растворители подходят для восстановления препарата Тиепенем®:

- 0.9% раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы;
- 5 % раствор декстрозы и 0.9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы и 0.45 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы и 0.225% раствор натрия хлорида.

При применении препарата во флаконах вместимостью 20 мл, 30 мл:

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 10 мл ранее извлеченного растворителя и тщательно встряхнуть. Повторите перенос полученной суспензии в емкость для инфузии.

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

При применении препарата во флаконах вместимостью 100 мл, 115 мл, 125 мл содержимое растворяют в 100 мл растворителя, добавляемого во флакон. Полученный раствор необходимо встряхивать до образования прозрачной жидкости.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Концентрация имипенема в полученном растворе составляет 5 мг/мл.

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

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата Тиепенем® будет зависеть от клиренса креатинина, как показано в Таблице 3.

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

2) Выберите объем конечного инфузионного раствора (мл), требуемого для подходящей дозы препарата Тиепенем®, как показано в Таблице 3.

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 осуществления инфузии при обнаружении видимых частиц или изменении окраски.

Таблица 3. Приготовление препарата Тиепенем® для внутривенных инфузий. Дозы.

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

Хранение раствора препарата Тиепенем® для в/ инфузий после восстановления

Готовый раствор для инфузий сохраняет активность в течение 4 часов при хранении при комнатной температуре или в течение 24 часов при хранении в холодильнике (5°С). Раствор препарата Тиепенем® нельзя замораживать.

В Таблице 4 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата Тиепенем®.

Таблица 4. Сроки хранения приготовленного раствора препарата Тиепенем® при комнатной температуре или в холодильнике.

Растворитель	Срок стабильности	
	Комнатная температура (25°С)	Холодильник (4°С)
0,9% раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы и 0,9 % раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы и 0,45 % раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы и 0,225% раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях имипенем+[циластатин] внутривенно вводился 1723 пациентам. Наиболее частыми системными нежелательными реакциями, 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 нежелательными реакциями 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.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000, включая отдельные сообщения) и частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

	Частота
Инфекции и паразитарные инвазии	
Редко	псевдомембранозный колит, кандидоз
Очень редко	гастроэнтерит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто	эозинофилия
Нечасто	панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз;
Редко	агранулоцитоз
Очень редко	гемолитическая анемия, угнетение функции красного ростка костного мозга.
Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко	анафилактические реакции.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Редко	Гипергликемия или гипогликемия.
Нарушения со стороны психики	
Нечасто	психические нарушения, включая галлюцинации и состояния спутанности сознания
Нарушения со стороны нервной системы	
Нечасто	**судороги, миоклония, головокружение, сонливость**
Редко	**энцефалопатия, парестезия, тремор, извращение вкуса.**
Очень редко	**обострение миастении, головная боль**
Частота неизвестна	**ажитация, дискинезия**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
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
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	
Часто	диарея, рвота, тошнота (тошнота и/или рвота при применении имипенема+[циластатина] чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией)
Редко	окрашивание зубов и/или языка
Очень редко	геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Редко	печеночная недостаточность, гепатит.
Очень редко	фульминантный гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	сыпь (в том числе экзантематозная)
Нечасто	крапивница, зуд
Редко	токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит
Очень редко	гипергидроз, изменения структуры кожи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Очень редко	полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Редко	острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию). Роль имипенема+[циластатина] в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Очень редко	генитальный зуд
Общие расстройства 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дети

В клиническом исследовании с участием 178 детей старше 3-х месяцев наблюдавшиеся нежелательные реакции были сопоставимы с нежелательными реакциями, 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки соответствуют профилю нежелательных 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимавших одновременно ганцикловир и имипенем+[циластатин], наблюдались генерализованные судороги. Эти препараты не рекомендуется назначать одновременно, за исключением случаев, когда потенциальные преимущества превышают возможный риск.

Одновременное применение с пробенецидом сопровождается минимальным увеличением плазменной концентрации и периода полувыведения имипенема, в связи с чем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

одновременное применение имипенема+[циластатина] и пробенецида не рекомендуется.

Имеются описания клинических случаев, показывающих, 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 упасть ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Хотя механизм взаимодействия неизвестен, данные in vitro и результаты исследований на животных позволяют предположить, что карбапенемы могут ингибировать гидролиз, в результате которого глюкуронидный метаболит вальпроевой кислоты (VPA-g) превращается обратно в вальпроевую кислоту, что приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови (см. раздел 4.4).

Имипенем+[циластатин] 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).

Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение антибиотиков с варфарином может усиливать его антикоагулянтное действие. Имеются многочисленные сообщения об усилении антикоагулянтного эффекта принимаемых перорально антикоагулянтов, включая варфарин, у пациентов, одновременно принимающих антибактериальные препараты. Риск усиления антикоагулянтного эффекта может зависеть 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 в течение и непосредственно после одновременного применения антибиотиков с пероральными антикоагулянтами.

Особые указания

Внутривенный путь введения препарата Тиепенем® 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.

Препарат препарата Тиепенем® содержит 37,5 мг натрия (1,6мэкв).

Как и в случае с другими бета-лактамными антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро выработать резистентность к препарату Тиепенем® в процессе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Тиепенем® в клинической практике препарат следует использовать только для лечения инфекций, вызванных докуазанно (или предположительно) чувствительными к имипенему микроорганизмами. При наличии информации об идентифицированном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам врач руководствуется ею для выбора оптимального антибиотика, а при отсутствии таковой эмпирический выбор антибактериального препарата осуществляется на основании региональных эпидемиологических данных и данных о чувствительности.

Имеются данные о частичной перекрестной аллергии при применении препарата Тиепенем® и других бета-лактамных антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Для большинства антибиотиков группы бета-лактамов сообщалось о возможности развития тяжелых реакций (включая анафилаксию). Перед началом лечения препаратом Тиепенем® следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на препарат Тиепенем® его следует отменить и принять соответствующие меры.

Клинические случаи, описанные в литературе, показывают, что одновременное применение карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивильпроатом 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 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 Тиепенем® может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

желудочно-кишечного тракта, в особенности колит, антибиотики следует назначать с осторожностью. Важно рассматривать возможность такого диагноза, как псевдомембранозный колит, у пациентов, поступающих с диареей после применения антибактериальных препаратов. Хотя исследования показывают, что главной причиной «колита, связанного с антибиотиками», является токсин, вырабатываемый *Clostridium difficile*, следует принимать во внимание и другие возможные причины. При подозрении или подтверждении диагноза псевдомембранозного колита необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Тиепенем® и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, торозящие перистальтику кишечника.

Антибактериальный спектр

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

Одновременное применение с соответствующим препаратом, обладающим анти-MRSA активностью, может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной MRSA, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Тиепенем®. Одновременное назначение с аминогликозидами может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Тиепенем® (см. раздел «*Показания к применению*»).

Функция печени

Вследствие риска развития печеночной токсичности (повышение актмивности 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 Тиепенем®. Коррекции дозы не требуется.

Центральная нервная система

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Применение у детей

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

По 500 мг + 500 мг (в пересчете на имипенем и циластатин, соответственно) во флакон из прозрачного бесцветного стекла (гидролитического класса I) вместимостью 20 мл или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2025 № 16084
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

30 мл, укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком или алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой, на которой обозначен логотип «Elfa». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 500 мг + 500 мг (в пересчете на имипенем и циластатин, соответственно) во флакон из прозрачного бесцветного стекла (гидролитического класса I) вместимостью 100 мл, 115 мл или 125 мл, укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, или алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой, на которой обозначен логотип «Elfa». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

АО «Научно-производственный центр «Эльфа», Россия

РФ, 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2

тел./ факс: +7 (495) 785-51-30

Производитель

ООО «Рузфарма», Россия

143132, Московская обл., г. Руза, рп. Тучково, ул. Комсомольская, д. 12, к.1

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «Научно-производственный центр «Эльфа»

РФ, 115088, г.Москва, ул. Угрешская, д.14, стр.2

Тел./ факс: (495) 785-51-30