МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТИЕНАМ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Тиенам®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ: имипенем + циластатин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ

Каждый флакон содержит:

Активное вещество: стерильный имипенем (эквивалент безводного тиенамицина формамида моногидрата) 500 мг, стерильный циластатин натрия (эквивалент безводной кислоты) 500 мг.

Вспомогательные вещества: стерильный натрия гидрокарбонат (эквивалент безводного компонента) 20 мг.

ОПИСАНИЕ

Порошок от белого до светло-желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Антибиотик – карбапенем + почечной дегидропептидазы блокатор.

КОД АТХ: J01DH51

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Препарат Тиенам® состоит из двух компонентов: 1) имипенема, первого представителя нового класса бета-лактамных 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.

Устойчивость препарата Тиенам® 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 и не угнетает бета-лактамазу бактерий.

Антибактериальный спектр препарата Тиенам® 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 *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 C, 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 синергидно с аминогликозидами в отношении некоторых штаммов *Pseudomonas aeruginosa.*

Фармакокинетика

После в/в введения раствора препарата Тиенам® время достижения максимальной концентрации (TCmax) в плазме составляет 20 минут для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация (Cmax) достигает значений от 21 до 58 мкг/мл для имипенема и от 21 до 55 мкг/мл для циластатина. После введения препарата Тиенам® в течение 4-6 часов Cmax имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Период полувыведения для каждого из компонентов составляет 1 час. Связывание с белками плазмы составляют 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 Тиенам®. Около 70-80% циластатина выводится почками в течение 10 часов после в/в введения препарата.

При в/в введении препарата Тиенам® через каждые 6 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема/циластатина в плазме или моче не наблюдали.

После в/в введения препарата Тиенам® 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 Тиенам® 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 Тиенам® 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 *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Morganella morganii, Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis, Fusobacterium* spp.;
- Гинекологических инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы 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* (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);
- Для предупреждения послеоперационных инфекций у пациентов группы риска с высокой вероятностью развития послеоперационного инфекционного осложнения, а также у пациентов с высоким риском интраоперационного инфицирования в ходе хирургического вмешательства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, другим бета-лактамным антибиотикам, пенициллинам и цефалоспоринам.
- Дети до 3 месяцев.
- Дети с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл).
- Пациенты с клиренсом креатинина менее 5 мл/мин/1,73 м^2.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Псевдомембранозный колит.
- Пациенты, имеющие в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта.
- Пациенты с клиренсом креатинина ≤70 мл/мин/1,73 м^2.
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Пациенты с заболеваниями ЦНС.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат Тиенам® следует использовать во время беременности только в том случае, если польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода.

Имипенем обнаруживается в грудном молоке человека. Если применение препарата Тиенам® признается необходимым, то кормление ребенка грудным молоком следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО.

В рекомендациях по дозировке препарата Тиенам® указано количество имипенема, подлежащего введению.

Расчет общей суточной дозы препарата Тиенам® должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяться на несколько применений в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов, функции почек и массы тела.

Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек:

Дозы, приведенные в Таблице 1, рассчитаны для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 70 мл/мин/1,73 м^2) и массой тела ≥70 кг. У пациентов с клиренсом креатинина ≤70 мл/мин/1,73 м^2 (см. Таблицу 2) и/или массой тела менее 70 кг (см. Таблицу 3) необходимо снижение дозы препарата. Особенно важно снижение дозы в зависимости от массы тела у тех пациентов, у которых масса значительно ниже 70 кг, и/или имеется умеренно выраженная или тяжелая почечная недостаточность.

Средняя терапевтическая суточная доза составляет 1–2 г имипенема, разделенная на 3-4 применения (см. Таблицу 1). Для лечения инфекций средней тяжести препарат может также применяться в дозе 1 г дважды в день.

В случае инфекций, вызванных менее чувствительными микроорганизмами, суточная доза препарата для внутривенных инфузий может быть увеличена до максимальной – 4 г (имипенема) в день или 50 мг/кг в день в зависимости от того, какая доза будет меньше.

Каждая доза препарата Тиенам® для внутривенных инфузий, меньше или равная 500 мг должна вводиться внутривенно в течение 20–30 минут. Каждая доза свыше 500 мг, должна вводиться внутривенно на протяжении 40–60 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Тиенам® для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нормальной функцией почек и массой тела ≥70 кг*

Степень тяжести инфекции	Доза имипенема, мг	Перерыв между инфузиями	Общая суточная доза
легкая	250 мг	6 часов	1,0 г
средняя	500 мг 1000 мг	8 часов 12 часов	1,5 г 2,0 г
тяжелая (чувствительные возбудители)	500 мг	6 часов	2,0 г
тяжелая и/или угрожающая жизни,	1000 мг	8 часов	3,0 г

вызванная менее чувствительными микроорганизмами (в первую очередь некоторыми штаммами *P. aeruginosa*)	1000 мг	6 часов	4,0 г

* У пациентов с массой тела менее 70 кг необходимо дальнейшее пропорциональное снижение вводимых доз.

В связи с высокой антимикробной активностью препарата Тиенам® рекомендуется, чтобы его общая суточная доза не превышала 50 мг/кг или 4 г (имипенема)/день в зависимости от того, какая доза будет меньше. Хотя пациенты с муковисцидозом с нормальной почечной функцией получали лечение препаратом Тиенам® в дозе до 90 мг/кг в день, разделенной на несколько применений, общая доза не превышала 4 г (имипенема) в день.

Препарат Тиенам® успешно применялся в монотерапии у онкологических больных с ослабленным иммунитетом в случае подтвержденных или предполагаемых инфекций, например, сепсиса.

Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек:

Для коррекции дозы препарата при лечении взрослых пациентов с нарушенной функцией почек необходимо:

- Основываясь на характеристиках инфекции, выбрать из Таблицы 1 общую суточную дозу препарата.
- Из Таблицы 2 подобрать соответствующую уменьшенную дозу препарата, исходя из суточной дозы (Таблица 1) и клиренса креатинина данного пациента. (Для расчета времени инфузии см. раздел «Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек»).
- Из Таблицы 3 выбрать в левом столбце значение массы тела, ближайшее к массе тела пациента (кг).

Таблица 2. Режим дозирования препарата Тиенам® для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушенной функцией почек и массой тела ≥70 кг*

Общая суточная доза имипенема, из Таблицы 1	**Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)**		
	41-70	**21-40**	**6-20**

90600

1,0 г в день	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
1,5 г в день	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
2,0 г в день	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
3,0 г в день	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
4,0 г в день	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 12 часов

* У пациентов с массой тела менее 70 кг необходимо дальнейшее пропорциональное снижение вводимых доз.

Таблица 3. Режим дозирования препарата Тиенам® для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушенной функцией почек и/или массой тела менее 70 кг

Максимальная суточная доза 1,0 г

Масса тела (кг)	**Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)**			
	≥71	**41-70**	**21-40**	**6-20**
≥70	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
60	по 250 мг через 8 часов	по 125 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов	по 125 мг через 12 часов
50	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов
40	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов	по 125 мг через 12 часов
30	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов	по 125 мг через 12 часов

Максимальная суточная доза 1,5 г

Масса тела (кг)	**Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)**			
	≥71	**41-70**	**21-40**	**6-20**
≥70	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
60	по 250 мг	по 250 мг	по 250 мг	по 250 мг

90600

	через 6 часов	через 8 часов	через 8 часов	через 12 часов
50	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
40	по 250 мг через 8 часов	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов
30	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов

Максимальная суточная доза 2,0 г

Масса тела (кг)	**Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)**			
	≥71	**41-70**	**21-40**	**6-20**
≥70	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
60	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
50	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
40	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
30	по 250 мг через 8 часов	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов

Максимальная суточная доза 3,0 г

Масса тела (кг)	**Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)**			
	≥71	**41-70**	**21-40**	**6-20**
≥70	по 1000 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
60	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
50	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
40	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
30	по 250 мг	по 250 мг	по 250 мг	по 250 мг

90600

	через 6 часов	через 8 часов	через 8 часов	через 12 часов

Максимальная суточная доза 4,0 г

Масса тела (кг)	**Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)**			
	≥71	**41-70**	**21-40**	**6-20**
≥70	по 1000 мг через 6 часов	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 12 часов
60	по 1000 мг через 8 часов	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
50	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
40	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
30	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов

При введении дозы 500 мг пациентам с клиренсом креатинина 6–20 мл/мин/1,73 м^2 возможно увеличение риска развития судорог.

Препарат Тиенам® не следует вводить внутривенно пациентам с клиренсом креатинина меньше 5 мл/мин/1,73 м^2 за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Тиенам® будет проводиться гемодиализ.

Гемодиализ

При лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 5 мл/мин/1,73 м^2, находящихся на гемодиализе, следует применять рекомендации по режиму дозирования препарата Тиенам® для пациентов с клиренсом креатинина 6-20 мл/мин/1,73 м^2 (см. раздел «Лечение: Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек»).

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат Тиенам® для внутривенных инфузий должен вводиться пациентам после гемодиализа и затем через 12-ти часовые интервалы с момента завершения процедуры. За пациентами, находящимися на гемодиализе, особенно при наличии у них заболеваний центральной нервной системы, должно осуществляться тщательное наблюдение; назначение препарата Тиенам® пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел «С осторожностью»).

В настоящее время нет достаточных данных для того, чтобы рекомендовать препарат Тиенам® для внутривенных введений пациентам, находящимся на перитонеальном диализе.

Состояние почек у пациентов пожилого возраста не может быть в полной мере определено только на основании измерения уровня остаточного азота крови или креатинина. Для подбора дозировок таким пациентам рекомендуется определение клиренса креатинина.

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.

Профилактика: режим дозирования для взрослых пациентов

Для профилактики послеоперационных инфекций у взрослых препарат Тиенам® для внутривенных инфузий следует вводить в дозе 1 г при вводной анестезии и затем 1 г через 3 часа. В случае хирургического вмешательства с высокой степенью риска (например, при операциях на толстой и прямой кишке) следует вводить две дополнительные дозы по 500 мг через 8 и 16 часов после вводного наркоза.

Схема дозирования для детей с 3-х месячного возраста

Для детей рекомендуется следующая схема дозирования:

- 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 Тиенам® не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Приготовление раствора для внутривенных инфузий

Препарат Тиенам® для внутривенных инфузий нельзя смешивать или добавлять к другим антибиотикам.

Лекарственная форма препарата Тиенам® для внутривенных инфузий обладает химической несовместимостью с молочной кислотой (лактатом) и не должна готовиться на основе растворителей, содержащих лактат. Однако внутривенно препарат Тиенам® может вводиться через ту же инфузионную систему, что и раствор, содержащий лактат.

Раствор препарата Тиенам® для внутривенных инфузий приготавливается в соответствии с приведенной ниже Таблицей 4. Конечный инфузионный раствор необходимо

встряхивать до получения прозрачного раствора. Цвет растворов препарата Тиенам® варьируется от бесцветного до желтого (изменение цвета в этих пределах не влияет на активность препарата).

Таблица 4. Приготовление раствора препарата Тиенам® для внутривенных инфузий.

Доза препарата Тиенам® для внутривенных инфузий (мг имипенема)	Объем добавляемого растворителя (мл)	Средняя концентрация инфузионного раствора препарата Тиенам® (мг/мл имипенема)
500	100	5

Для флакона 20 мл

Во флакон с препаратом Тиенам® предварительно необходимо добавить 10 мл соответствующего растворителя из перечня, представленного в Таблице 5. Полученную первичную суспензию необходимо тщательно встряхнуть и добавить в инфузионный флакон, содержащий 90 мл инфузионного растворителя.

ПЕРВИЧНУЮ СУСПЕНЗИЮ НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ.

Для полного переноса препарата процедуру необходимо повторить, добавив во флакон с остатками порошка 10 мл ранее полученного раствора из инфузионного флакона. Полученную суспензию необходимо тщательно встряхнуть и добавить в инфузионный флакон, содержащий 90 мл инфузионного растворителя.

Общий объем растворителя — 100 мл.

Конечный инфузионный раствор необходимо встряхивать до получения прозрачного раствора.

В Таблице 5 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата Тиенам®, приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике.

Таблица 5.

Растворитель	Срок стабильности препарата	
	Комнатная температура (25 °С)	Холодильник (4 °С)
0,9% раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы	4 часа	24 часа
10% 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
5% раствор декстрозы и 0,15%	4 часа	24 часа

раствор калия хлорида		
5% и 10% раствор маннитола	4 часа	24 часа

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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 «Особые указания»), головокружение (0,3%), зуд (0,3%), крапивница (0,2%), сонливость (0,2%). Наиболее частыми местными побочными эффектами были флебит/тромбофлебит (3,1%), боль в месте введения (0,7%), эритема в месте введения (0,4%) и рубцевание стенки вен (0,2%). Также часто сообщалось о повышении активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Ниже перечислены побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения.

Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы по частоте: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000, <1/100), редкие (≥1/10000, <1/1000), очень редкие (<1/10000), частота неизвестна.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редкие: псевдомембранозный колит, кандидоз.

Очень редкие: гастроэнтерит.

Со стороны крови и лимфатической системы

Частые: эозинофилия.

Нечастые: панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Редкие: агранулоцитоз.

Очень редкие: гемолитическая анемия, угнетение функции красного ростка костного мозга.

Со стороны иммунной системы

Редкие: анафилактические реакции.

Со стороны психики

Нечастые: психические нарушения, включая галлюцинации и состояния спутанности сознания.

Со стороны нервной системы

Нечастые: судороги, миоклония, головокружение, сонливость.

Редкие: энцефалопатия, парестезия, тремор, извращение вкуса.

Очень редкие: обострение миастении, головная боль.

Частота неизвестна: ажитация, дискинезия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редкие: снижение слуха.

Очень редкие: вертиго, звон в ушах.

Со стороны сердца

Очень редкие: цианоз, тахикардия, ощущение сердцебиения.

Со стороны сосудов

Частые: тромбофлебит.

Нечастые: снижение артериального давления.

Очень редкие: «приливы».

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редкие: одышка, гипервентиляция, боль в горле.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: диарея, рвота, тошнота. Тошнота и/или рвота при применении препарата Тиенам® чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией.

Редкие: окрашивание зубов и/или языка.

Очень редкие: геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Редкие: печеночная недостаточность, гепатит.

Очень редкие: фульминантный гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: сыпь (в том числе экзантематозная).

Нечастые: крапивница, зуд.

Редкие: токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит.

Очень редкие: гипергидроз, изменения структуры кожи.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень редкие: полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Редкие: острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию). Роль препарата Тиенам® в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно

присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек.

Со стороны половых органов и молочной железы

Очень редкие: генитальный зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечастые: лихорадка, боль и уплотнение в месте введения препарата, эритема в месте введения препарата.

Очень редкие: чувство дискомфорта в груди, астения/слабость.

Лабораторные показатели

Частые: повышение активности сывороточных трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы.

Нечастые: положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение концентрации сывороточного билирубина, повышение концентрации сывороточного креатинина, повышение концентрации азота мочевины крови.

Дети (старше 3-х месяцев)

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Специальной информации по лечению передозировки препарата Тиенам® нет. Имипенем – циластатин натрия выводится при проведении гемодиализа, однако эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

У пациентов, принимавших одновременно ганцикловир и препарат Тиенам®, наблюдались генерализованные судороги. Эти препараты нельзя назначать одновременно, за исключением тех случаев, когда потенциальные преимущества превышают возможный риск.

Одновременное применение с пробенецидом сопровождается минимальным увеличением плазменной концентрации и периода полувыведения имипенема, в связи с чем одновременное применение пробенецида и препарата Тиенам® не рекомендуется.

Клинические случаи, описанные в литературе, показывают, что одновременное применение карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может упасть ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Хотя механизм взаимодействия неизвестен, данные *in vitro* и результаты исследований на животных позволяют предположить, что карбапенемы могут ингибировать гидролиз, в результате которого глюкуронидный метаболит вальпроевой кислоты (VPA-g) превращается обратно в вальпроевую кислоту, что приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

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

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Внутривенный путь введения препарата Тиенам® 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 Тиенам® содержит 37,5 мг натрия (1,6 мэкв).

Как и в случае с другими бета-лактамными антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро выработать резистентность к препарату Тиенам® 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 Тиенам® в клинической практике препарат следует использовать только для лечения инфекций, вызванных доказано (или предположительно) чувствительными к имипенему микроорганизмами. При наличии информации об идентифицированном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам врач руководствуется ею для выбора оптимального антибиотика, а при отсутствии таковой эмпирический выбор антибактериального препарата осуществляется на основании региональных эпидемиологических данных и данных о чувствительности.

Имеются данные о частичной перекрестной аллергии при применении препарата Тиенам® 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 Тиенам® следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на препарат Тиенам® его следует отменить и принять соответствующие меры.

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 Тиенам® 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 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. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Функция печени

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

У пациентов с заболеваниями печени следует контролировать состояние функции печени в период применения препарата Тиенам®. Коррекции дозы не требуется.

Центральная нервная система

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

Препарат Тиенам® не следует принимать пациентам с клиренсом креатинина ≤5 мл/мин/1,73 м^2 за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Тиенам® будет проводиться гемодиализ. Применение препарата Тиенам® 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 Тиенам® 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

Некоторые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для приготовления раствора для инфузий (500 мг + 500 мг).

Для флаконов вместимостью 115 мл

По 500 мг имипенема, 500 мг циластатина натрия и 20 мг натрия гидрокарбоната во флакон из стекла типа III или типа I по Ев.Ф., укупоренный резиновой пробкой (по Ев.Ф.) и обжатый алюминиевым колпачком и пластиковой крышечкой «флипп-офф». Этикетка первичной упаковки имеет удлинение с прорезью (для удобства пользования флаконом при введении инфузий). По 5 флаконов в коробку картонную в комплекте с равным количеством соединительных трубок и инструкцией по применению.

Для флаконов вместимостью 20 мл

По 500 мг имипенема, 500 мг циластатина натрия и 20 мг натрия гидрокарбоната во флакон из стекла типа I по Ев.Ф., укупоренный резиновой пробкой (по Ев.Ф.) и обжатый алюминиевым колпачком и пластиковой крышечкой «флипп-офф». По 10 флаконов с инструкцией по применению в поддон пластиковый обтянутый пленкой п/э или по 25 флаконов в пластиковом ячейковом поддоне с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

Неофармед С.п.А., Италия

Neopharmed S.p.A., Italy

Via Pordoi 18, 20021 Baranzate di Bollate, Milano, Italy

или

Мерк Шарп и Доум Корп., США

Merck Sharp & Dohme Corp., USA

2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA

Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

или

ЗАО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, м/р-н Харитоново

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО "МСД Фармасьютикалс"

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» А.Г. Самолюк

"МСД Фармасьютикалс" MSD Pharmaceuticals LLC

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ОТНОСИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
000000005
ЦЭСМП