МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ТИЕНАМ®

порошок для приготовления раствора для инфузий (500 мг + 500 мг)

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды / АО «ОРТАТ», Россия / Лаборатории Мерк Шарп и Доум–Шибре, Франция

Изменение № 5 050322

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**
Фармакодинамика	**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.	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.	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	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.	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*	*Citrobacter* spp. *Enterobacter* spp. *Escherichia coli* *Gardnerella vaginalis* *Haemophilus influenzae* *Haemophilus parainfluenzae* *Klebsiella* spp. *Morganella morganii*

Proteus vulgaris	*Proteus vulgaris*
Providencia rettgeri	*Providencia rettgeri*
Pseudomonas aeruginosa (имипенем неактивен *in vitro* против *Stenotrophomonas* [ранее *Xanthomonas,* ранее *Pseudomonas*] *maltophilia* и некоторых штаммов *Burkholderia cepacia*)	*Pseudomonas aeruginosa* (имипенем неактивен *in vitro* против *Stenotrophomonas* [ранее *Xanthomonas,* ранее *Pseudomonas*] *maltophilia* и некоторых штаммов комплекса *Burkholderia cepacia*)
Serratia spp., включая *S. marcescens*	*Serratia* spp., включая *S. marcescens*
Анаэробные грамположительные микроорганизмы:	***Анаэробные грамположительные микроорганизмы:***
Bifidobacterium spp.	*Bifidobacterium* spp.
Clostridium spp.	*Clostridium* spp.
Eubacterium spp.	*Eubacterium* spp.
Peptococcus spp.	*Peptococcus* spp.
Peptostreptococcus spp.	*Peptostreptococcus* spp.
Propionibacterium spp.	*Propionibacterium* spp.
Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:	***Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:***
Bacteroides spp., включая *B. fragilis*	*Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*
Fusobacterium spp.	*Fusobacterium* spp.
Чувствительные *in vitro* (клиническая эффективность не установлена):	Чувствительные *in vitro* (клиническая эффективность не установлена):
Аэробные грамположительные микроорганизмы:	***Аэробные грамположительные микроорганизмы:***
Bacillus spp.	*Bacillus* spp.
Listeria monocytogenes	*Listeria monocytogenes*
Nocardia spp.	*Nocardia* spp.
Staphylococcus saprophyticus	*Staphylococcus saprophyticus*
Streptococcus spp. Групп C, G и Viridans	*Streptococcus* spp. Групп C, G и Viridans
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:	***Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:***
Aeromonas hydrophila	*Aeromonas hydrophila*
Alcaligenes spp.	*Alcaligenes* spp.
Capnocytophaga 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.*	*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®.	**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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕ

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

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 и функции почек. ***Схема дозирования для взрослых пациентов:*** При выборе дозы препарата Тиенам® 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 Тиенам® основаны на количестве вводимого имипенема; эквивалентное количество циластатина также присутствует в растворе. Данные дозы следует применять у пациентов с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин. Необходимо снижение дозы для 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 суточная доза препарата не превышала 4 г. Доза препарата Тиенам® для внутривенных инфузий, равная 500 мг, должна вводиться	ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО. В рекомендациях по дозировке препарата Тиенам® указано количество имипенема, подлежащего введению. Расчет общей суточной дозы препаратаТиенам® 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:*** При выборе дозы препарата Тиенам® 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 Тиенам® основаны на количестве вводимого имипенема; эквивалентное количество циластатина также присутствует в растворе. Данные дозы следует применять у пациентов с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин. Необходимо снижение дозы для 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 суточная доза препарата не превышала 4 г. Доза препарата Тиенам® для внутривенных инфузий, равная 500 мг, должна вводиться

внутривенно в течение 20–30 минут. 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 Тиенам® для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин.

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	**Доза препарата Тиенам® для внутривенных инфузий**
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 нарушением функции почек:

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

внутривенно в течение 20–30 минут. 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 Тиенам® для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин.

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	**Доза препарата Тиенам® 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

Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек:

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

описанный ниже:

для мужчин:

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

для женщин:

0,85 * (значение клиренса креатинина, рассчитанное для мужчин)

Таблица 2. Режим дозирования препарата Тиенам® для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушением функции почек.

	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	≥90	От ≥60 до <90	От ≥30 до <60	От ≥15 до <30
Доза препарата Тиенам® для внутривенных инфузий, 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
Доза препарата Тиенам® для внутривенных инфузий, 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

(вес в кг) * (140 – возраст в годах)

72 * сывороточный креатинин (мг / 100 мл)

для женщин:

0,85 * (значение клиренса креатинина, рассчитанное для мужчин)

Таблица 2. Режим дозирования препарата Тиенам® для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушением функции почек.

	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	≥90	От ≥60 до <90	От ≥30 до <60	От ≥15 до <30
Доза препарата Тиенам® 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	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
Доза препарата Тиенам® для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при	1000 мг каждые 6 часов	750 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 12 часов

* 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 в течение 40–60 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата. У пациентов с клиренсом креатинина, более или равным 15 мл/мин, но менее 30 мл/мин, может быть повышен риск развития судорог (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не должны получать препарат Тиенам® для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Тиенам® будет проводиться гемодиализ. Отсутствует	увеличенной экспозиции (I) (EUCAST)*,†				| * 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 в течение 40–60 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата. У пациентов с клиренсом креатинина, более или равным 15 мл/мин, но менее 30 мл/мин, может быть повышен риск развития судорог (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не должны получать препарат Тиенам® для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Тиенам® будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата Тиенам® 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 (см. «*Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек*») рекомендации по режиму

достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата Тиенам® 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 (см. «*Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек*») 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 Тиенам® 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 Тиенам® пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел «Особые указания»). ***Пожилые пациенты***	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 Тиенам® 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 Тиенам® 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 нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. ***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.

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

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

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 препарата Тиенам® для внутривенных инфузий

Препарат Тиенам® 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.

- 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 препарата Тиенам® для внутривенных инфузий

Препарат Тиенам® 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.

Список подходящих растворителей – следующий:

- 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

подходящего растворителя. Список подходящих растворителей – следующий: - 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.	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 Тиенам® может варьировать от бесцветного до желтого (изменение цвета в этих пределах не влияет на активность препарата).
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	Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата Тиенам® для внутривенных инфузий будет зависеть от клиренса креатинина, как показано в Таблице 3. 1) Приготовьте 100 мл раствора для инфузий, как указано выше. 2) Выберите объем конечного

прозрачного раствора.

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

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата Тиенам® для внутривенных инфузий 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 Тиенам®, 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 от осуществления инфузии при обнаружении видимых частиц или изменении окраски.

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

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Тиенам® (имипенем/циластатин), 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

инфузионного раствора (мл), требуемого для подходящей дозы препарата Тиенам®, 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 от осуществления инфузии при обнаружении видимых частиц или изменении окраски.

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

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Тиенам® (имипенем/циластатин), 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 Тиенам® для внутривенных инфузий после восстановления

Препарат Тиенам®, порошок для приготовления раствора для инфузий поставляется в однодозовых флаконах и восстанавливается путем добавления во флакон подходящего растворителя (см. «Приготовление раствора препарата Тиенам® для внутривенных инфузий»). Готовый раствор для инфузий сохраняет активность в течение 4 часов при хранении при комнатной температуре или в течение 24 часов при хранении в

Хранение раствора препарата Тиенам® для внутривенных инфузий после восстановления

Препарат Тиенам®, порошок для приготовления раствора для инфузий поставляется в однодозовых флаконах и восстанавливается путем добавления во флакон подходящего растворителя (см. «Приготовление раствора препарата Тиенам® для внутривенных инфузий»). 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 Тиенам® для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

В Таблице 4 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата Тиенам®, приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике.

Таблица 4.

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

холодильнике (5 °С). Раствор препарата Тиенам® для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

В Таблице 4 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата Тиенам®, приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике.

Таблица 4. Стабильность инфузионного раствора препарата Тиенам® 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 + 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

5% раствор декстрозы + 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	

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ	**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.	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).	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.	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	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.	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.	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	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. При подозрении или подтверждении диагноза	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 *Clostridioides difficile*, следует принимать во внимание и другие возможные причины. При подозрении или подтверждении диагноза

псевдомембранозного колита необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Тиенам® и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.	псевдомембранозного колита необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Тиенам® и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.
Антибактериальный спектр Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности препарата Тиенам®, особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату Тиенам® отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата Тиенам® 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.	**Антибактериальный спектр** Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности препарата Тиенам®, особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату Тиенам® отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата Тиенам® 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 Тиенам®. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть	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 Тиенам®. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть

показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Тиенам® (см. раздел «Показания к применению»).	показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Тиенам® (см. раздел «Показания к применению»).
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.	**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	**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 <15 мл/мин 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.	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 <15 мл/мин 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.

Ведущий специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Трофимова О.Б.

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 3

138086