

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТІЕНАМ®

(TIENAM®)

Склад:

діючі речовини: імipенем і циластатин натрію;

1 флакон містить імipенему 500 мг і циластатину натрію 500 мг;

допоміжна речовина: натрію гідрокарбонат.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Карбапенеми. Код АТХ J01D H51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

ТІЕНАМ® складається з двох компонентів: імipенему і циластатину натрію – у ваговому співвідношенні 1:1.

Імipенем, інша назва N-формамідоїл-тіенаміцин, є напівсинтетичною похідною тіенаміцину, вихідної сполуки, що продукується нитчастою бактерією *Streptomyces cattleya*.

Імipенем виявляє бактерицидну активність, пригнічуючи синтез бактеріальної клітинної стінки грампозитивних та грамнегативних бактерій шляхом зв'язування з пеніцилінзв'язуючими білками (ПЗБ).

Циластатин натрію – це інгібітор, який чинить конкурентну, оборотну та специфічну дію на дегідропептидазу-I, нирковий фермент, який метаболізує та інактивує імipенем. Він не має природної антибактеріальної активності і не впливає на антибактеріальну активність імipенему.

Зв'язок між фармакокінетикою та фармакодинамікою (ФК/ФД)

Як і для інших бета-лактамних антибіотиків, час, протягом якого концентрація іміпенему перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію ($T > MIC$), є параметром, який найкраще співвідноситься з ефективністю.

Механізм резистентності

Резистентність до іміпенему може бути обумовлена такими причинами:

- зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (через зменшення вироблення поринів);
- іміпенем може активно виводитися з клітини через ефлюксий насос;
- зниження спорідненості іміпенему з ПЗБ;
- іміпенем стійкий до гідролізу більшості бета-лактамаз, включаючи пеніцилінази та цефалоспоринози, що продукуються грампозитивними та грамнегативними бактеріями, за винятком відносно рідкісних бета-лактамаз, які гідролізують карбапенеми. Види, стійкі до інших карбапенемів, як правило, виявляють сумісну резистентність до іміпенему. Не існує перехресної резистентності на цільовому рівні між іміпенемом та хінолоновими антибіотиками, аміноглікозидами, макролідами та тетрациклінами.

Граничні величини

Європейським комітетом з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST) були встановлені нижчезазначені граничні величини мінімальної інгібуючої концентрації для іміпенему (MIC) (v.10.0 від 01-01-2020):

Група мікроорганізмів	Мінімальна інгібуюча концентрація (мг/л)	
	Чутливий $\leq$	Резистентний $>$
<i>Enterobacterales</i>	2	4
<i>Enterobacterales</i> ¹ (<i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. та <i>Providencia</i> spp.)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	З огляду на дані чутливості до цефокситину	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Виходячи з даних чутливості до бензилпеніциліну	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Стрептококи групи <i>Viridans</i>	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Грампозитивні анаеробні мікроорганізми, окрім <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Грамнегативні анаеробні мікроорганізми	2	4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Граничні величини, що не пов'язані із жодним штамом ³	2	4

¹ Природно низька активність іміпенему проти *Morganella morganii*, *Proteus* spp. та

Providencia spp. вимагає високої експозиції імipенему.

² Нечутливі ізоляти є рідкісним явищем або про них ще не повідомлялося. Результати ідентифікації та тесту для визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів на будь-якому ізоляті мають бути підтверджені, а ізолят відправлений до довідкової лабораторії.

³ Граничні величини, що не пов'язані із жодним штамом, було визначено, головним чином, на основі даних ФК/ФД та незалежно від розподілу певних видів за показником МІК. Ці величини призначені для використання лише для тих видів, що не зазначені в огляді граничних величин, пов'язаних зі штамми або у примітках.

Чутливість

Поширеність набутої резистентності може змінюватися залежно від місцевості і часу для окремих видів, тому бажано отримати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі потреби слід звернутися за кваліфікованою порадою, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що ефективність препарату при лікуванні принаймні деяких типів інфекцій є сумнівною.

Зазвичай чутливі види:

Грампозитивні аеробні мікроорганізми

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* (чутливий до метициліну)*, *Staphylococcus* коагулазонегативний (чутливий до метициліну), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, група *Streptococcus viridans*.

Грамнегативні аеробні мікроорганізми

Acinetobacter spp., *Citrobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., у тому числі *S. marcescens*.

Грампозитивні анаеробні мікроорганізми

Bifidobacterium spp., *Clostridium* spp., *Clostridium perfringens***, *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.***, *Propionibacterium* spp.

Грамнегативні анаеробні мікроорганізми

Bacteroides spp., у тому числі *B. fragilis*, група *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* spp., *Veillonella* spp.

Види, для яких набула резистентність може бути проблематичною:

Грамнегативні аеробні мікроорганізми

Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Природно резистентні види:

Грампозитивні аеробні мікроорганізми

Enterococcus faecium.

Грамнегативні аеробні мікроорганізми

Деякі штами комплексу *Burkholderia cepacia*, *Legionella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* (раніше *Xanthomonas maltophilia*, раніше *Pseudomonas maltophilia*).

Інші:

Chlamydia spp., *Chlamydophila* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureoplasma urealyticum*.

* Усі стафілококи, стійкі до метициліну, стійкі до іміпенему/циластатину.

** Використовуються за EUCAST граничні величини, що не пов'язані зі штамом.

Фармакокінетика.

Іміпенем

Всмоктування

У здорових добровольців після внутрішньовенної інфузії препарату ТІЄНАМ® у дозі 500 мг/500 мг тривалістю понад 20 хв піковий рівень іміпенему у плазмі становив від 21 до 58 мкг/мл. Середній піковий рівень іміпенему в плазмі після введення дози 500 мг/500 мг становив 39 мкг/мл. Рівень іміпенему в плазмі знизився до менше 1 мкг/мл через 4-6 годин.

Розподіл

Зв'язування іміпенему з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 20 %.

Метаболізм

При застосуванні окремо іміпенем метаболізується в нирках дегідропептидазою-I. Індивідуальне відновлення в сечі становило від 5 до 40 %, в середньому у кількох дослідженнях – 15-20 %.

Циластатин – специфічний інгібітор ензиму дегідропептидази-I, він ефективно пригнічує метаболізм іміпенему, тому супутнє застосування іміпенему і циластатину дає змогу досягти терапевтичних антибактеріальних рівнів іміпенему в сечі і плазмі.

Виведення

Період напіввиведення іміпенему із плазми крові становив 1 годину. Приблизно 70 % застосованого антибіотика виявляли в незміненому вигляді в сечі протягом 10 годин, і подальшого виведення іміпенему з сечею не спостерігалось. Концентрація іміпенему в сечі протягом періоду до 8 годин після введення препарату ТІЄНАМ® у дозі 500 мг/500 мг перевищує 10 мкг/мл. Залишок введеної дози виводився з сечею у вигляді антибактеріально неактивних метаболітів, а елімінація іміпенему з калом була практично нульовою.

При застосуванні препарату ТІЄНАМ® за схемою кожні 6 годин не спостерігалось накопичення іміпенему в плазмі або сечі у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Циластатин

Всмоктування

Піковий рівень циластатину в плазмі після 20-хвилинної внутрішньовенної інфузії препарату ТІЄНАМ® у дозі 500 мг/500 мг становили від 21 до 55 мкг/мл. Середній піковий рівень циластатину в плазмі після введення дози 500 мг/500 мг становив 42 мкг/мл.

Розподіл

Зв'язування циластатину з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 40 %.

Метаболізм та виведення

Період напіввиведення циластатину із плазми крові становить приблизно 1 годину. Приблизно 70–80 % дози циластатину протягом 10 годин після застосування препарату ТІЄНАМ® виводиться з сечею у незміненому вигляді. Після цього циластатин не виявлявся в сечі. Приблизно 10 % виявляли у вигляді метаболіту N-ацетилу, який чинить пригнічувальну дію щодо дегідропептидази, порівнянню з такою циластатину. Активність дегідропептидази-I в нирках відновлювалася до нормальних показників незабаром після елімінації циластатину з кровотоку.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Ниркова недостатність

Після одноразової внутрішньовенної дози препарату ТІЄНАМ® 250 мг/250 мг площа під кривою «концентрація - час» (AUC) для іміпенему збільшилася відповідно в 1,1, 1,9 та 2,7 раза у пацієнтів з незначною (кліренс креатиніну (CrCL) 50–80 мл/хв/1,73 м²), помірною (CrCL 30–< 50 мл/хв/1,73 м²) та тяжкою (CrCL < 30 мл/хв/1,73 м²) нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (CrCL > 80 мл/хв/1,73 м²), а площа під кривою «концентрація - час» (AUC) для циластатину збільшилася відповідно в 1,6, 2 та 6,2 раза у пацієнтів з незначною, помірною та тяжкою нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Після одноразової внутрішньовенної дози препарату ТІЄНАМ® 250 мг/250 мг, застосованої через 24 години після гемодіалізу, площа під кривою «концентрація - час» (AUC) для іміпенему та циластатину була більшою відповідно у 3,7 та 16,4 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Після внутрішньовенного введення препарату ТІЄНАМ® виведення з сечею, нирковий кліренс та плазмовий кліренс іміпенему та циластатину зменшуються зі зниженням ниркової функції. Коригування дози необхідне для пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та

دوزي»).

Печінкова недостатність

Фармакокінетика іміпенему у пацієнтів з печінковою недостатністю не встановлювалася. Через обмежений обсяг печінкового метаболізму іміпенему очікується, що печінкова недостатність не впливатиме на його фармакокінетику. Тому не рекомендоване коригування дози для пацієнтів з печінковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Середній кліренс та об'єм розподілу для іміпенему були приблизно на 45 % вищими у дітей (віком від 3 місяців до 14 років) порівняно з дорослими. Площа під кривою «концентрація - час» (AUC) для іміпенему після застосування дози іміпенему/циластатину 15/15 мг/кг маси тіла у дітей була приблизно на 30 % вищою, ніж експозиція у дорослих, що одержували дозу 500 мг/500 мг. При більш високій дозі експозиція після застосування 25/25 мг/кг іміпенему/циластатину дітям була на 9 % вищою порівняно з експозицією у дорослих, які одержували дозу 1000 мг/1000 мг.

Пацієнти літнього віку

У здорових добровольців літнього віку (віком від 65 до 75 років з нормальною функцією нирок для їхнього віку) фармакокінетика одноразової внутрішньовенної дози препарату ТІЕНАМ® 500 мг/500 мг, яку вводили протягом 20 хвилин, узгоджувалася з очікуваними результатами у пацієнтів з незначною нирковою недостатністю, для яких будь-які зміни дози вважаються непотрібними. Середні величини напіввиведення іміпенему та циластатину з плазми становили відповідно 91 ± 7 хвилин та 69 ± 15 хвилин. Багаторазове дозування не впливало на фармакокінетику іміпенему чи циластатину, і не спостерігалось будь-якого накопичення іміпенему/циластатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування у дорослих та дітей віком від 1 року інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як:

- внутрішньочеревні інфекції;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентиляторасоційовану пневмонію);
- інтранатальні та післяпологові інфекції;
- ускладнені інфекції сечостатевої системи;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів;

- септицемія;
- ендокардит.

Препарат ТІЄНАМ® можна застосовувати при лікуванні пацієнтів з нейтропенією, що супроводжується гарячкою, ймовірною причиною виникнення якої є бактеріальна інфекція.

Лікування пацієнтів з бактеріємією, що асоційована або ймовірно асоційована з будь-якою з вищевказаних інфекцій.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату, інших препаратів карбапенему, гострі прояви підвищеної чутливості (наприклад, анафілактичні реакції, реакції шкіри тяжкого ступеня) до інших бета-лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніциліну або цефалоспоринів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У хворих, які застосовували ганцикловір разом з препаратом ТІЄНАМ® для внутрішньовенного застосування, відмічались генералізовані судоми. Ці препарати можна застосовувати сумісно тільки у разі, коли очікувана користь від застосування переважає можливий ризик.

Повідомлялося про зниження рівня вальпроєвої кислоти у плазмі крові до показників, що можуть бути нижчі терапевтичних рівнів, при сумісному застосуванні з карбапенемами. Зниження рівня вальпроєвої кислоти може призводити до неналежного протисудомного контролю, тому не рекомендується одночасне застосування імipенему та вальпроєвої кислоти/натрію вальпроату і слід розглянути можливість призначення альтернативної терапії антибактеріальними або протисудомними лікарськими засобами (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагуляційні ефекти. Було отримано багато звітів щодо збільшення антикоагуляційних ефектів пероральних антикоагулянтів, включаючи варфарин, у пацієнтів при одночасному прийомі з антибіотиками. Ризик може змінюватися залежно від типу інфекції, віку та загального статусу пацієнта, тому важко оцінити роль антибіотика у збільшенні міжнародного нормалізованого відношення (INR). Рекомендується проводити частий моніторинг INR під час та після супутнього застосування антибіотиків з пероральним засобом проти зсідання крові.

Супутнє застосування препарату ТІЄНАМ® та пробенециду призводило до мінімального збільшення концентрації імipенему у плазмі та періоду напіввиведення імipенему з плазми. Виведення з сечею активного (незасвоєного) імipенему зменшувалося приблизно до 60 % дози, коли препарат ТІЄНАМ® застосовували з пробенецидом. Супутнє застосування препарату ТІЄНАМ® та пробенециду подвоювало рівень циластатину у плазмі та період напіввиведення циластатину, але не мало ніякого впливу на виведення циластатину з сечею.

Особливості застосування.

Загальні рекомендації

Під час вибору імipенему/циластатину для лікування окремого пацієнта слід зважити доцільність застосування карбапенемного антибактеріального препарату, беручи до уваги такі фактори, як: тяжкість інфекції, поширеність резистентності до інших відповідних антибактеріальних засобів та ризик вибору його для лікування інфекцій, викликаних резистентними до карбапенему бактеріями.

Реакції гіперчутливості

Повідомлялося про виникнення тяжких, іноді з летальним наслідком, реакцій гіперчутливості (включаючи анафілаксію) у пацієнтів при застосуванні b-лактамних антибіотиків. Найвірогідніше такі реакції можуть виникнути у осіб з чутливістю до численних алергенів в анамнезі. Перед початком терапії препаратом слід ретельно вивчити анамнез хворого на наявність реакції гіперчутливості до карбапенемів, пеніцилінів, цефалоспоринів, інших b-лактамних антибіотиків та інших алергенів (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час застосування препарату розвинулася алергічна реакція, препарат слід негайно відмінити. **Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії.**

Функція печінки

Під час лікування імipенемом/циластатином слід ретельно контролювати функції печінки через ризик печінкової токсичності (збільшення рівня трансаміназ, печінкова недостатність і блискавичний гепатит).

Застосування пацієнтам із захворюваннями печінки: пацієнтам з існуючими раніше захворюваннями печінки потрібно контролювати функції печінки під час лікування імipенемом/циластатином. Немає потреби в коригуванні дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гематологічні дослідження

Під час лікування імipенемом/циластатином можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса.

Антибактеріальний спектр

Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр імipенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу для життя пацієнта. Крім того, слід дотримуватися обережності через обмежену чутливість певних патогенів (асоційованих, наприклад, з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до імipенему/циластатину. Застосування імipенему/циластатину є доцільним для лікування цих типів інфекцій, якщо конкретний патоген був уже задокументований і відомий як чутливий або коли існують дуже серйозні підстави вважати, що найбільш імовірний патоген (-и) є придатним (-и) для такого лікування. Супутнє застосування даного засобу проти стійкого до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) може бути показане, коли підозрюється або доведена участь MRSA-інфекцій при затверджених показаннях. Супутнє застосування аміноглікозиду може бути показане, коли підозрюється або доведена участь інфекцій *Pseudomonas aeruginosa* при затверджених показаннях (див. розділ «Показання»).

Взаємодія з вальпроєвою кислотою

Не рекомендується одночасне застосування імipенему/циластатину та вальпроєвої кислоти/натрію вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Clostridioides difficile

При застосуванні імipенему/циластатину, як і майже всіх інших антибіотиків, повідомлялося про розвиток антибіотикасоційованого коліту та псевдомембранозного коліту, тяжкість перебігу яких може коливатися від легкої форми до такої, що загрожує життю хворого. Важливо розглядати можливість цього діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування імipенему/циластатину виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглядати можливість припинення терапії імipенемом/циластатином і застосування специфічного лікування *Clostridioides difficile*. Не слід призначати лікарські препарати, які інгібують перистальтику.

Менінгіт

Препарат ТІЕНАМ® не рекомендований для лікування менінгіту.

Порушення функції нирок

Імipенем та циластатин накопичуються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Якщо дозу не відкореговано з урахуванням функції нирок, можуть виникати побічні реакції з боку ЦНС (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та підрозділ «Центральна нервова система» нижче).

Центральна нервова система

Повідомлялося про такі побічні ефекти з боку ЦНС, як міоклонія, сплутаність свідомості або судоми, особливо у тих випадках, коли були перевищені рекомендовані дози залежно від функції нирок та маси тіла. Звичайно подібні розлади відмічалися у пацієнтів з ураженням ЦНС (наприклад, травми головного мозку або напади судом в анамнезі) та/або у пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких можлива кумуляція препарату в організмі. У зв'язку з цим, особливо для подібних хворих, вкрай необхідно суворо дотримуватися рекомендованих доз та лікувального режиму (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити хворим із судомами в анамнезі.

Особливо уважно слід ставитися до неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику судом та до дітей, які отримують супутнє лікування лікарськими препаратами для зниження інтенсивності судом.

Якщо в процесі лікування препаратом виникають фокальний тремор, міоклонія або судомні напади, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена. Якщо симптоми порушень з боку ЦНС зберігаються, то дозу препарату ТІЕНАМ® потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат.

ТІЕНАМ® не показаний для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв, за винятком тих випадків, коли через 48 годин буде проведено гемодіаліз. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, ТІЕНАМ® рекомендується тільки тоді, коли позитивні результати лікування перевищують потенційний ризик розвитку судом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Натрій

Препарат ТІЄНАМ® 500 мг/500 мг містить 37,6 мг натрію (1,6 ммоль) на флакон, що еквівалентно 1,9 % максимальної добової дози натрію для дорослої людини, яка становить 2 г згідно з рекомендаціями ВООЗ.

Це слід враховувати при застосовуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій дієті.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Адекватні і добре контрольовані дослідження застосування лікарського засобу вагітним жінкам не проводилися.

У ході досліджень на вагітних мавпах було виявлено репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Застосовувати ТІЄНАМ® під час вагітності можна тільки у разі, якщо очікувана користь для вагітної перевищує можливий ризик для плода.

Період годування груддю.

Іміпенем та циластатин екскретуються в невеликих кількостях у грудне молоко. Тому малоімовірно, що немовля, яке перебуває на грудному вигодовуванні, отримає значні кількості препарату. У разі необхідності застосування препарату слід зважити користь від годування груддю для дитини та потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням препарату, для дитини.

Фертильність.

Відсутні дані стосовно потенційного впливу лікування іміпенемом/циластатином на чоловічу або жіночу фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом та механізмами не проводилися. Однак деякі побічні реакції (такі як галюцинації, сонливість, запаморочення та вертиго), пов'язані із застосуванням препарату, можуть впливати на здатність деяких пацієнтів керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дози

Рекомендації доз препарату ТІЄНАМ® стосуються кількості іміпенему/циластатину, яка буде застосовуватися.

Добову дозу препарату ТІЕНАМ® визначають, беручи до уваги тип інфекції, та розподіляють на декілька рівних введень, враховуючи ступінь чутливості патогена(-ів) та стан функції нирок пацієнта.

Дорослі та підлітки

Рекомендований режим дозування для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 90 мл/хв):

- 500 мг/500 мг через кожні 6 годин або
- 1000 мг/1000 мг через кожні 8 годин або через кожні 6 годин.

Для лікування інфекцій, встановленою або ймовірною причиною яких є менш чутливі види бактерій (такі як *Pseudomonas aeruginosa*), та дуже тяжких інфекцій (наприклад, у нейтропенічних пацієнтів з гарячкою) рекомендується застосування дози 1000 мг/1000 мг через кожні 6 годин.

Дозу слід знижувати, якщо кліренс креатиніну < 90 мл/хв (див. таблицю 1).

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 4000 мг/4000 мг на добу.

Порушення функції нирок

Щоб визначити знижену дозу для дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок, необхідно:

1. Визначити загальну добову дозу (тобто 2000/2000, 3000/3000 або 4000/4000 мг), яку звичайно застосовують пацієнтам з нормальною функцією нирок.
2. Підібрати необхідний режим введення зниженої дози (див. таблицю 1) відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта. Інформацію стосовно тривалості проведення інфузії див. нижче у розділі «Спосіб застосування».

Таблиця 1

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Загальна добова доза 2000 мг	Загальна добова доза 3000 мг	Загальна добова доза 4000 мг
≥ 90 (норма)	500 кожні 6 годин	1000 кожні 8 годин	1000 кожні 6 годин
знижена доза (мг) для пацієнтів із порушеннями функції нирок			
$< 90 - \geq 60$	400 кожні 6 годин	500 кожні 6 годин	750 кожні 8 годин
$< 60 - \geq 30$	300 кожні 6 годин	500 кожні 8 годин	500 кожні 6 годин
$< 30 - \geq 15$	200 кожні 6 годин	500 кожні 12 годин	500 кожні 12 годин

Пацієнти із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв

ТІЕНАМ® не слід призначати пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв, якщо протягом найближчих 48 годин їм не проводитимуть гемодіаліз.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

При лікуванні пацієнтів, у яких кліренс креатиніну < 15 мл/хв і які перебувають на гемодіалізі, застосовують дози, рекомендовані пацієнтам із кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв (див. таблицю 1).

Як імipенем, так і циластатин виводяться протягом проведення гемодіалізу. Пацієнту необхідно ввести ТІЄНАМ® одразу ж після сеансу гемодіалізу і надалі вводити кожні 12 годин після його закінчення. Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, а особливо ті, у кого основним захворюванням є захворювання центральної нервової системи (ЦНС), потребують уважного спостереження; призначати ТІЄНАМ® таким пацієнтам рекомендується тільки за умови, що очікуваний ефект переважає можливий ризик виникнення судом (див. розділ «Особливості застосування»).

На сьогодні існує недостатньо даних щодо застосування препарату ТІЄНАМ® пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, тому не рекомендується застосовувати його для лікування цієї категорії пацієнтів.

Печінкова недостатність

Коригування дози не потрібне для пацієнтів з порушеннями функцій печінки.

Пацієнти літнього віку

Коригування дози не потрібне для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок.

Діти віком від 1 року

Для дітей віком ≥ 1 року рекомендована доза становить 15/15 або 25/25 мг/кг через кожні 6 годин.

Для лікування інфекцій, встановленою або ймовірною причиною яких є менш чутливі види бактерій (такі як *Pseudomonas aeruginosa*), та дуже тяжких інфекцій (наприклад, у нейтропенічних пацієнтів з гарячкою) рекомендується застосування дози 25/25 мг/кг через кожні 6 годин.

Діти віком до 1 року

Не рекомендується застосовувати препарат дітям віком до 1 року через недостатню кількість клінічних даних.

Діти з порушенням функції нирок

Не рекомендується застосовувати препарат дітям з порушеннями функцій нирок (креатинін сироватки крові > 2 мг/дл) через недостатню кількість клінічних даних.

Спосіб застосування

Перед застосуванням ТІЄНАМ® слід відновити, а потім розвести.

Дозу, що не перевищує 500 мг/500 мг препарату ТІЄНАМ® для внутрішньовенного застосування, слід вводити протягом 20–30 хв. Дозу, що перевищує 500 мг/500 мг, слід вводити протягом 40–60 хв. Якщо у пацієнта під час інфузії з'являється нудота,

необхідно знизити швидкість введення препарату.

Відновлення

Кожен флакон призначений лише для разового використання.

Вміст кожного флакона потрібно перенести до 100 мл відповідного розчину для інфузій (0,9 % розчин натрію хлориду). За виняткових обставин, коли 0,9 % розчин натрію хлориду не можна застосовувати з клінічних причин, як розчинник можна застосовувати 5 % глюкозу.

Рекомендується додати приблизно 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду до флакона.

Добре струсити та перенести суспензію, що утворилася, до ємності з розчином для інфузій.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: СУСПЕНЗІЯ НЕ Є ГОТОВИМ РОЗЧИНОМ ДЛЯ ІНФУЗІЙ.

Повторити процедуру, додавши знову 10 мл розчину для інфузій для того, щоб увесь вміст флакона перейшов до розчину для інфузій. Суміш, що утворилася, потрібно струшувати, доки вона не стане прозорою.

Концентрація відновленого розчину після вищевказаної процедури становить приблизно 5 мг/мл іміпенему та циластатину.

Розведені розчини слід негайно застосовувати. Часовий інтервал між початком відновлення та закінченням внутрішньовенної інфузії не повинен перевищувати 2 години.

Діти.

Оскільки недостатньо клінічних даних, не рекомендовано застосовувати ТІЄНАМ® дітям віком до 1 року та дітям з порушеннями функцій нирок (креатинін сироватки > 2 мг/дл) (див. підрозділ «Центральна нервова система»).

Передозування.

Симптоми передозування, що можуть виникати, узгоджуються із профілем побічних реакцій; вони можуть включати судом, сплутаність свідомості, тремор, нудоту, блювання, артеріальну гіпотензію, брадикардію.

Немає специфічної інформації щодо лікування при передозуванні препаратом. Препарат видаляється шляхом гемодіалізу. Однак ефективність цієї процедури при передозуванні не встановлена. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

У ході клінічних досліджень, до яких було включено 1723 пацієнти, які одержували внутрішньовенно іміпенем/циластатин, повідомлялося про такі найпоширеніші системні побічні реакції, які, можливо, були пов'язані з лікуванням: нудота (2,0 %), діарея (1,8 %), блювання (1,5 %), висипання (0,9 %), гарячка (0,5 %), артеріальна гіпотензія (0,4 %), судом (0,4 %),

запаморочення (0,3 %), свербіж (0,3 %), кропив'янка (0,2 %), сонливість (0,2 %); місцевими побічними реакціями були: флебіт/тромбофлебіт (3,1 %), біль у місці ін'єкції (0,7 %), еритема в місці ін'єкції (0,4 %) та індурації вени (0,2 %); також відмічалось збільшення рівнів трансаміназ і лужної фосфатази в сироватці.

Нижченаведені побічні реакції та частота їх виникнення визначені на основі результатів клінічних досліджень і постмаркетингового досвіду. Побічні реакції були розподілені за класами систем органів і частотою: дуже поширені (від $> 1/10$), поширені (від $> 1/100$ до $< 1/10$), непоширені (від $> 1/1000$ до $< 1/100$), рідкі (від $> 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкі (від $< 1/10000$) та частота невідома (не можна оцінити на підставі доступних даних).

В кожній групі за частотою побічні реакції зазначено в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: рідкі: псевдомембранозний коліт, кандидоз; дуже рідкі: гастроентерит.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозінофілія; непоширені: панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; рідкі: агранулоцитоз; дуже рідкі: гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку.

Порушення з боку імунної системи: рідкі: анафілактичні реакції.

Порушення з боку психіки: непоширені: психічні порушення, включаючи галюцинації та стани сплутаності свідомості.

Порушення з боку нервової системи: непоширені: судоми, міоклонічна активність, запаморочення, сонливість; рідкі: енцефалопатія, парестезія, фокальний тремор, спотворення смаку; дуже рідкі: погіршення тяжкої міастенії, головний біль; частота невідома: ажитація, дискінезія.

Порушення з боку органів слуху та лабіринту: рідкі: втрата слуху; дуже рідкі: вертиго, шум у вухах.

Кардіальні порушення: дуже рідкі: ціаноз, тахікардія, сильне серцебиття.

Судинні розлади: поширені: тромбофлебіт; непоширені: артеріальна гіпотензія; дуже рідкі: припливи.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідкі: диспное, гіпервентиляція, фарингеальний біль.

Порушення з боку травного тракту: поширені: діарея, блювання, нудота. Нудота та/або блювання, пов'язані із лікарським препаратом, спостерігаються більш часто у пацієнтів із гранулоцитопенією, ніж у пацієнтів без гранулоцитопенії, що лікувалися препаратом. Рідкі: зміна кольору зубів та/або язика; дуже рідкі: геморагічний коліт, біль у животі, печія, глосит, гіпертрофія сосочків язика, збільшене слиновиділення.

Гепатобіліарні порушення: рідкі: печінкова недостатність, гепатит; дуже рідкі: блискавичний гепатит.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені: висипання (наприклад, екзантематозні); непоширені: кропив'янка, свербіж; рідкі: токсичний епідермальний некроліз,

хвороба Квінке, синдром Стівенса – Джонсона, поліморфна еритема, ексфоліативний дерматит; дуже рідкі: гіпергідроз, зміни структури шкіри.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже рідкі: поліартралгія, біль у торакальній ділянці хребта.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи: рідкі: гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія, поліурія, зміна кольору сечі (безпечна, не слід плутати з гематурією). Вплив препарату ТІЕНАМ® на зміну функції нирок важко оцінити, оскільки звичайно були присутні фактори, що зумовлюють схильність до преренальної азотемії чи до погіршення ниркової функції.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідкі: генітальний свербіж.

Загальні порушення і стани в місці застосування: непоширені: гарячка, місцевий біль та індурація в місці ін'єкції, еритема в місці ін'єкції; дуже рідкі: дискомфорт у ділянці грудей, астения/слабкість.

Дослідження: поширені: збільшення рівнів трансаміназ у сироватці, збільшення рівнів лужної фосфатази в сироватці; непоширені: позитивна пряма проба Кумбса, подовження протромбінового часу, зниження гемоглобіну, збільшення рівнів білірубину в сироватці крові, збільшення рівнів креатиніну в сироватці, збільшення рівнів азоту сечовини крові.

У ході досліджень за участю 178 дітей віком ≥ 3 місяців повідомлялося про побічні реакції, цілком подібні до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу й надалі контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у галузі охорони здоров'я просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

ТІЕНАМ® для внутрішньовенного введення хімічно несумісний з лактатами (солями молочної

кислоти) і не повинен розводитися розчинниками, до складу яких вони входять. Незважаючи на це, ТІЕНАМ® можна вводити через ту ж внутрішньовенну систему, через яку здійснюється інфузія розчинів лактату.

ТІЕНАМ® для внутрішньовенного введення не дозволяється змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в підрозділі «Відновлення».

Упаковка.

Порошок у флаконі об'ємом 20 мл; по 10 флаконів на пластиковому піддоні, обтягнутому поліетиленовою плівкою.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Мірабель, Франція / FAREVA Mirabel, France.

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди / Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ру де Марса, Ріом 63963 Клермон-Ферран Седекс 9, Франція / Route de Marsat, Riom 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, France.

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди / Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands.