

Склад

діючі речовини: іміпенем і циластатин натрію;

1 флакон містить іміпенему 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.

Фармакодинаміка

ТІЄНАМ® складається з двох компонентів: іміпенему, першого представника нового класу b-лактамних антибіотиків – тієнаміцинів, і циластатину натрію, особливого інгібітору ферменту, що блокує метаболізм іміпенему в нирках та істотно підвищує концентрацію незміненого іміпенему в сечовивідних шляхах. Вагове співвідношення іміпенему й циластатину натрію в препараті ТІЄНАМ® становить 1:1.

Клас тієнаміцинових антибіотиків, до якого належить іміпенем, характеризується ширшим спектром потужної бактерицидної дії, ніж той, що забезпечується будь-яким із вивчених антибіотиків.

ТІЄНАМ® показаний для лікування змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього штамми аеробних та анаеробних бактерій. ТІЄНАМ® виявив свою ефективність при лікуванні багатьох інфекцій, спричинених аеробними та анаеробними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, стійкими до цефалоспоринів, у тому числі й до цефазоліну, цефоперазону, цефалотину, цефокситину, цефотаксиму, моксалактаму, цефамандолу, цефтазидиму і цефтріаксону. Велика кількість інфекцій, зумовлених стійкими до аміноглікозидів (гентаміцину, амікацину, тобраміцину) та/або пеніцилінів (ампіциліну, карбеніциліну, пеніциліну-G, тикарциліну, піперациліну, азлоциліну, мезлоциліну) збудниками, також піддається лікуванню препаратом ТІЄНАМ®.

ТІЄНАМ® не показаний для лікування менінгіту.

ТІЄНАМ® є потужним інгібітором синтезу клітинної стінки бактерії і чинить бактерицидну дію щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних патогенних мікроорганізмів.

ТІЄНАМ® разом з новітніми цефалоспоридами та пеніцилінами має широкий спектр дії відносно грамнегативних видів, але його визначною рисою є висока активність щодо грампозитивних видів, яка раніше спостерігалась лише у б-лактамних антибіотиків вузького спектра. Спектр активності препарату ТІЄНАМ® охоплює *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* та *Bacteroides fragilis*, різноманітну за складом і проблемну в клінічному плані групу збудників, стійких, як правило, до інших антибіотиків.

ТІЄНАМ® ефективний проти великої кількості мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, види *Serratia* та *Enterobacter*, які є від природи стійкими до більшості б-лактамних антибіотиків.

Антибактеріальний спектр препарату ТІЄНАМ® ширший, ніж будь-якого іншого з уже відомих антибіотиків, і охоплює всі клінічно важливі патогенні мікроорганізми. До мікроорганізмів, щодо яких ТІЄНАМ® зазвичай ефективний *in vitro*, належать:

Грамнегативні аеробні бактерії

Види *Achromobacter*, види *Acinetobacter* (раніше *Mima-Herellea*), *Aeromonas hydrophila*, види *Alcaligenes*, *Bordetella bronchicanis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Brucella melitensis*, *Burkholderia pseudomallei* (раніше *Pseudomonas pseudomallei*), *Burkholderia stutzeri* (раніше *Pseudomonas stutzeri*), види *Campylobacter*, види *Carnocytophaga*, види *Citrobacter*, *Citrobacter koseri* (раніше *Citrobacter diversus*), *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, види *Enterobacter*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (включаючи б-лактамазопродукуючі штами), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, види *Klebsiella*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, види *Moraxella*, *Morganella morganii* (раніше *Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи пеніциліназопродукуючі штами), *Neisseria meningitidis*, види *Pasteurella*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, види *Proteus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, види *Providencia*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri* (раніше *Proteus rettgeri*), *Providencia stuartii*, види *Pseudomonas**, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas aeruginosa*, види *Salmonella*, *Salmonella typhi*, види *Serratia*, *Serratia proteamaculans* (раніше *Serratia liquefaciens*), *Serratia marcescens*, види *Shigella*,

види *Yersinia* (раніше *Pasteurella*), *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*.

**Stenotrophomonas maltophilia* (раніше *Xanthomas maltophilia*, раніше *Pseudomonas maltophilia*) та штами *Burkholderia cepacia* (раніше *Pseudomonas cepacia*) в цілому нечутливі до препарату ТІЄНАМ®.

Грампозитивні аеробні бактерії

Види *Bacillus*, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, види *Nocardia*, види *Pediococcus*, *Staphylococcus aureus* (включаючи пеніциліназопродукуючі штами), *Staphylococcus epidermidis* (включаючи пеніциліназопродукуючі штами), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* групи C, *Streptococcus* групи G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans Streptococci* (включаючи α - та γ -гемолітичні штами). *Enterococcus faecium* та деякі стійкі до метициліну стафілококи нечутливі до препарату ТІЄНАМ®.

Грамнегативні анаеробні бактерії

Види *Bacteroides*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bilophila wadsworthia*, види *Fusobacterium*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolytica* (раніше *Bacteroides asaccharolyticus*), *Prevotella bivia* (раніше *Bacteroides bivius*), *Prevotella disiens* (раніше *Bacteroides disiens*), *Prevotella intermedia* (раніше *Bacteroides intermedius*), *Prevotella melaninogenica* (раніше *Bacteroides melaninogenicus*), види *Veillonella*.

Грампозитивні анаеробні бактерії

Види *Actinomyces*, види *Bifidobacterium*, види *Clostridium*, *Clostridium perfringens*, види *Eubacterium*, види *Lactobacillus*, види *Mobiluncus*, *Microaerophilic Streptococcus*, види *Peptococcus*, види *Peptostreptococcus*, види *Propionibacterium* (включаючи *P. acnes*).

Інші

Mycobacterium fortuitum, *Mycobacterium smegmatis*.

Дослідження *in vitro* свідчать, що іміпенем діє синергічно з аміноглікозидами відносно деяких ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармакокінетика

У здорових добровольців після внутрішньовенної інфузії препарату ТІЄНАМ® у дозі 500 мг протягом 20 хв піковий рівень у плазмі іміпенему становив від 21 до 58 мкг/мл. Період напіввиведення іміпенему із плазми крові становив 1 годину. Приблизно 70 % застосованого антибіотика виявляли в інтактному вигляді в сечі протягом 10 годин, і подальшого виведення препарату з сечею не спостерігалось. При застосуванні препарату ТІЄНАМ® за схемою кожні 6 годин не спостерігалось накопичення іміпенему в плазмі або сечі у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Сумісне застосування препарату ТІЄНАМ® і пробенециду призводило до мінімального підвищення рівня у плазмі і напіввиведення іміпенему з плазми крові. 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 %. Зв'язування іміпенему з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 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. Піковий рівень циластатину в плазмі після 20-хвилинної внутрішньовенної інфузії препарату ТІЄНАМ® у дозі 500 мг становив від 21 до 55 мкг/мл. Період напіввиведення циластатину із плазми крові становить приблизно 1 годину. Приблизно 70-80 % дози циластатину протягом 10 годин після застосування препарату ТІЄНАМ® виводиться у незміненому вигляді з сечею. Після цього циластатин не виявлявся в сечі. Приблизно 10 % виявляли у вигляді метаболіту N-ацетилу, який чинить пригнічувальну дію щодо дегідропептидази, порівнянну з такою циластатину. Сумісне застосування препарату ТІЄНАМ® і пробенециду призводило до збільшення удвічі рівня в плазмі і періоду напіввиведення циластатину, але не впливало на відновлення з сечею циластатину.

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

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.

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.

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 ТІЄНАМ® 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.

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 ТІСНАМ® 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 ТІСНАМ® 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 при сумісному застосуванні з карбапенемами, а у деяких випадках повідомлялося про раптові судоми. Тому не рекомендується одночасне застосування іміпенему 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

Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату ТІЄНАМ® та інших b-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості 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. Якщо під час застосування препарату розвинулася алергічна реакція, препарат слід відмінити і вжити відповідних заходів. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії.

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

Пацієнтам з існуючими раніше захворюваннями печінки потрібно контролювати функції печінки під час лікування імipенемом/циластатином. Немає потреби в коригуванні дози.

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

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.

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

Розвиток антибіотикасоційованого коліту та псевдомембранозного коліту був зареєстрований як ускладнення при застосуванні майже всіх антибіотиків; форми його можуть бути від легких до таких, що загрожують життю хворого. Через це антибіотики необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких виявляються шлунково-кишкові захворювання, особливо коліти. Важливо пам'ятати про можливість розвитку псевдомембранозного коліту, коли у хворого під час лікування антибіотиками розвивається діарея. Слід розглядати можливість припинення терапії імipенемом/циластатином і застосування специфічного лікування *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські препарати, які інгібують перистальтику.

Препарат ТІЄНАМ® не рекомендований для лікування менінгіту.

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.

Як і при терапії іншими антибіотиками групи β -лактамів, при застосуванні препарату ТІЄНАМ® описані 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 (травмами головного мозку або нападами 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. 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 ТІЄНАМ® потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат.

ТІЄНАМ® 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, ТІЄНАМ® рекомендується тільки тоді, коли позитивні результати лікування перевищують потенційний ризик розвитку судом.

Препарат ТІЄНАМ® 500 мг/500 мг містить 37,6 мг натрію (1,6 мЕкв), що слід враховувати при застосовуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій (безсольовій) дієті.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Дослідження впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами не проводилися. Однак деякі побічні явища (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.

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. У разі необхідності застосування препарату слід зважити користь від годування груддю для дитини та потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням препарату, для дитини.

Спосіб застосування та дози

Дози

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

Добову дозу препарату ТІСНАМ® 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 - ≥ 60	400 кожні 6 годин	500 кожні 6 годин	750 кожні 8 годин
< 60 - ≥ 30	300 кожні 6 годин	500 кожні 8 годин	500 кожні 6 годин
< 30 - ≥ 15	200 кожні 6 годин	500 кожні 12 годин	500 кожні 12 годин

Пацієнти із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв

ТІЄНАМ® 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 іміпенем, 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 імipенему 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. «Спосіб застосування та дози»).

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 %), судоми (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 явища 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).

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

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозинофілія; 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: тромбоз; 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 ТІСНАМ® 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 білірубіну 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

ТІЄНАМ® для внутрішньовенного введення хімічно несумісний з лактатами (солями молочної кислоти) і не повинен розводитися розчинниками, до складу яких вони входять. Незважаючи на це, ТІЄНАМ® можна вводити через ту ж внутрішньовенну систему, через яку здійснюється інфузія розчинів лактату.

ТІЄНАМ® 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

Мерк Шарп і Доум Корп., США.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

2778 Саус Іст Сайд Хайвей, Елктон, штат Вірджинія, VA 22827, США.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).