

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ТІЕНАМ®
(TIENAM®)

Склад:

діючі речовини: іміпенем і циластатин натрію;

1 флакон містить іміпенему 500 мг і циластатину натрію 500 мг.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Іміпенем та інгібітор ферменту.

Код АТС J01D H51.

Клінічні характеристики.

Показання.

Полімікробні та змішані аеробно-анаеробні інфекції, первинна терапія, що передують визначенню мікроорганізму-збудника.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- внутрішньочеревних інфекцій;
- інфекції нижніх дихальних шляхів;
- гінекологічні інфекції;
- інфекції сечостатевої системи;
- інфекції кісток і суглобів;
- інфекції шкіри та м'яких тканин.

Профілактика

Для запобігання виникненню деяких післяопераційних інфекцій у хворих, які зазнають хірургічного втручання, яке супроводжується інфікуванням або його ризиком, або ж тоді, коли ці інфекції призводять до особливо тяжких наслідків.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

ТІЕНАМ® не показаний для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну ≤ 20 мл/хв/1,73 м² за винятком тих випадків, коли через 48 годин має проводитися гемодіаліз. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, ТІЕНАМ® рекомендується тільки в тих випадках, коли позитивні результати лікування перевищують потенційний ризик розвитку судом.

Якщо у хворого є гіперчутливість до місцевих анестетиків амідного типу або хворий знаходиться у шоковому стані або з серцевими блокадами забороняється використовувати лідокаїн гідрохлорид як розчинник для приготування розчину для ін'єкцій ТІЕНАМ®.

ТІЕНАМ® для внутрішньом'язового застосування не можна призначати хворим, у яких кліренс креатиніну становить менше 20 мл/хв/1,73 м².

Спосіб застосування та дози.

ТІЕНАМ® у вигляді розчину для ін'єкцій призначений для внутрішньом'язового введення.

Перед застосуванням необхідно провести шкірні проби на переносимість антибіотика та лідокаїну.

Загальну добову дозу і спосіб введення препарату визначають у перерахуванні на іміпенем, беручи до уваги тип і ступінь тяжкості інфекції; дозу розподіляють на декілька рівних введень, враховуючи ступінь чутливості збудника(-ів), функцію нирок і масу тіла.

Лікарська форма препарату ТІСНАМ® для внутрішньом'язового введення може застосовуватися як альтернатива лікарській формі препарату для внутрішньовенного введення при тих інфекціях, лікування яких може здійснюватися шляхом внутрішньом'язового введення препарату.

Не рекомендується внутрішньом'язово вводити більше 1,5 г на добу. Якщо виникає потреба у вищих дозах, слід перейти на застосування препарату в лікарській формі для внутрішньовенного введення.

При лікуванні уретриту або цервіциту, що спричинені пеніциліназо-непродукуючими *Neisseria gonorrhoeae*, достатнім є одноразове внутрішньом'язове введення 500 мг препарату.

Вводити ТІСНАМ® для внутрішньом'язового застосування потрібно повільно глибоко в товщу великих м'язів (таких як сідничні, або м'язи бічної поверхні стегна).

ТІСНАМ® для внутрішньом'язового застосування можна призначати без зниження звичайних доз хворим, у яких кліренс креатиніну становить не менше 20 мл/хв/1,73 м². У хворих з показниками кліренсу креатиніну нижче цього рівня застосування препарату не досліджувалося.

Приготування розчину для внутрішньом'язового введення.

ТІСНАМ® для внутрішньом'язового введення випускається у вигляді стерильного порошку у флаконах, що містять після розведення 500 мг імпенему та циластатину в еквівалентах дозах, що містяться у готовому для застосування розчині. ТІСНАМ® внутрішньом'язовий 500 мг містить 32 мг натрію (1,4 мЕкв).

Розчин ТІСНАМ® для внутрішньом'язового застосування слід готувати зі стерильного порошку, розводячи його в 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду (без додавання адреналіну), водою для ін'єкцій або 0,9 % розчином натрію хлориду, як це показано в таблиці 1. Готовий розчин для внутрішньом'язового введення безбарвний або злегка жовтуватий.

ТІСНАМ® ДЛЯ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИХ ІН'ЄКЦІЙ НЕ ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ.

Таблиця 1.

Приготування розчину ТІСНАМ® для внутрішньом'язового введення.

Дози ТІСНАМ® (мг імпенему)	Належний об'єм розчинника (мл)	Загальний об'єм (мл)
500	2	2,8

Приготовлений розчин необхідно використати протягом однієї години.

Побічні реакції.

ТІСНАМ® загалом добре переноситься. Побічні реакції рідко вимагають припинення лікування і, як правило, є помірними і минулими; тяжкі побічні прояви зустрічаються рідко. Серед відомих побічних ефектів найчастіше спостерігаються місцеві.

Місцеві прояви (однакові для різних шляхів введення)

Еритема, біль та інфільтрати в місці введення препарату, тромбофлебти.

Алергічні реакції/шкірні прояви

Анафілактичні реакції, висипання, свербіж, кропив'янка, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, токсичний епідермальний некроліз (рідко), ексфолювативний дерматит (рідко), кандидоз, гарячка (включаючи гарячку, спричинену медикаментами).

З боку шлунково-кишкового тракту

Нудота, блювання, пронос, забарвлення зубів та/або язика. Як і при застосуванні майже всіх інших антибіотиків широкого спектра, зрідка може виникати псевдомембранозний коліт.

Кров

Еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія (включаючи агранулоцитоз), тромбоцитопенія, тромбоцитоз, зниження рівня гемоглобіну, панцитопенія і подовження протромбінового часу. У деяких осіб може відзначатися пряма позитивна реакція Кумбса.

Функція печінки

Підвищення рівня трансаміназ, білірубину та/або лужної фосфатази сироватки; печінкова недостатність (рідко), гепатит (рідко) та фульмінантний гепатит (дуже рідко).

Функція нирок

Олігурія/анурія, поліурія, гостра ниркова недостатність (рідко). Важко оцінити, чи впливає ТІСНАМ® на функцію нирок, оскільки одночасно існують, як правило, і інші чинники, що сприяють порушенню їхніх функцій і розвитку азотемії.

Спостерігались підвищення рівнів креатиніну сироватки і азоту сечовини крові. Відмічалась зміна кольору сечі. Це не становить будь-якої загрози, і його не слід плутати з гематурією.

З боку нервової системи

При застосуванні препарату, які при застосуванні інших β -лактамних антибіотиків, зустрічаються побічні прояви, такі як міоклонія, психічні відхилення (включаючи галюцинації), сплутаність свідомості і судоми. Парестезії, енцефалопатія.

З боку органів чуття

Зниження слуху, спотворення смакових відчуттів.

Хворі з гранулоцитопенією

Спричинені застосуванням препарату ТІСНАМ® нудота та/або блювання виникають частіше у хворих з гранулоцитопенією, ніж без неї.

Передозування.

Не існує достатньої інформації щодо лікування передозування препарату. Видаляється шляхом гемодіалізу. Однак ефективність цієї процедури при передозуванні не встановлена. Лікування – симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування препарату ТІСНАМ® для лікування вагітних жінок належним чином не вивчене, тому призначати його під час вагітності слід тільки у разі, якщо очікуваний ефект виправдовує можливий ризик для плода.

Період годування груддю.

Іміпенем був виявлений у грудному молоці. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Діти.

Застосування препарату внутрішньом'язово у дітей не вивчалось, тому його не рекомендовано застосовувати цій групі пацієнтів.

Особливості застосування.

Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату ТІСНАМ® та інших β -лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) зустрічаються при застосуванні більшості β -лактамних антибіотиків. Перед початком терапії препаратом слід ретельно вивчити анамнез хворого на наявність реакцій гіперчутливості до β -лактамних антибіотиків. Якщо під час лікування препаратом ТІСНАМ® розвинулася алергічна реакція, введення препарату слід відмінити і вжити відповідних заходів.

Розвиток 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. Попри існуючі дані досліджень, які вказують на те, що токсин, продукований *Clostridium difficile* є першочерговою причиною коліту, пов'язаного із застосуванням антибіотиків, не слід випускати з поля зору й інші можливі чинники.

Центральна нервова система

Як і при терапії іншими антибіотиками групи β -лактамів, при застосуванні препарату описані такі побічні ефекти з боку ЦНС, як міоклонія, сплутаність свідомості або судоми, особливо в 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 випадками судом в анамнезі) та /або у пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких можлива кумуляція препарату в організмі. У зв'язку з цим, особливо у подібних хворих, вкрай необхідно суворо дотримуватися рекомендованих доз та лікувального режиму (див. розділ “Спосіб застосування та дози”). Терапія протисудомними препаратами повинна бути продовжена у хворих із підтвердженими судомними розладами.

Якщо в процесі лікування препаратом виникають фокальний тремор, міоклонія або судомні напади, пацієнти мають пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена. Якщо симптоми порушень з боку ЦНС зберігаються, то доза препарату або має бути зменшена або препарат має бути зовсім відмінений.

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

Враховуючи ризик виникнення таких побічних явищ, як міоклонія, галюцинації, сплутаність свідомості і судоми, слід уникати керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами при застосуванні препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про зниження рівня вальпроєвої кислоти в плазмі крові при сумісному застосуванні з карбапенемами, а також у деяких випадках повідомлялося про раптові судоми. При сумісному застосуванні іміпенему з вальпроєвою кислотою потрібно ретельно контролювати рівень вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

ТІСНАМ® показаний для лікування змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього штамми аеробних та анаеробних бактерій. Більшість із цих змішаних інфекцій пов'язані із зараженням фекальною флорою або флорою, що походить з піхви, зі шкіри або з ротової порожнини. *Bacteroides fragilis* – анаеробний патоген, що найчастіше зустрічається при таких змішаних інфекціях і є звичайно стійким до аміноглікозидів, цефалоспоринів та пеніцилінів. Проте *Bacteroides fragilis* є, як правило, чутливим до препарату ТІСНАМ®.

ТІСНАМ® 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.

ТІСНАМ® не показаний для лікування менінгіту.

ТІСНАМ® складається з двох компонентів: іміпенему, першого представника нового класу β -лактамних антибіотиків–тіенаміцинів, і циластатину натрію, особливого інгібітору ферменту, що блокує метаболізм іміпенему в нирках та істотно підвищує концентрацію незміненого іміпенему в сечовивідних шляхах.

Співвідношення іміпенему й циластатину натрію в препараті становить 1:1.

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

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

ТІСНАМ® разом з новітніми цефалоспоринами та пеніцилінами має широкий спектр дії відносно грамнегативних видів, але характерною його рисою є висока активність щодо грампозитивних видів, яка раніше спостерігалася лише у β -лактамні антибіотиків вузького спектру. Спектр активності препарату

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.

ТІСНАМ® стійкий до руйнування β -лактамазами бактерій, за рахунок чого він ефективний щодо великої кількості мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, види *Serratia* та *Enterobacter*, які є від природи стійкими до більшості β -лактамних антибіотиків.

Антибактеріальний спектр препарату ТІСНАМ® ширший, ніж будь-якого іншого з уже відомих антибіотиків, і охоплює усі клінічно важливі патогенні мікроорганізми. До мікроорганізмів, щодо яких ТІСНАМ® 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

Види *Campylobacter*

Види *Carnocytophaga*

Види *Citrobacter*

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Eikenella corrodens

Види *Enterobacter*

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Gardnerella vaginalis

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae (включаючи β -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 aeruginosa

Pseudomonas fluorescens

Pseudomonas pseudomallei

Pseudomonas putida

Pseudomonas stutzeri

Види *Salmonella*

Salmonella typhi

Види *Serratia*

Serratia proteamaculans(раніше *Serratia liquefaciens*)

Serratia marcescens

Види *Shigella*

Види *Yersinia* (раніше *Pasteurella*)

Yersinia enterocolitica

Yersinia pseudotuberculosis

**Xanthomas maltophilia* (раніше *Pseudomonas maltophilia*) та штами *Pseudomonas ceracia* в цілому нечутливі щодо препарату ТІСНАМ®.

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 ТІСНАМ®.

Грамнегативні анаеробні бактерії:

Види *Bacteroides*

Bacteroides distasonis

Bacteroides fragilis

Bacteroides ovalis

Bacteroides thelaiotaomicron

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*)

Veilonella spp.

Грампозитивні анаеробні бактерії:

Види *Actinomyces*

Види *Bifidobacterium*

Види *Clostridium*
Clostridium perfringens
Види *Eubacterium*
Види *Lactoballus*
Види *Mobiluncus*
Microaerophilic streptococcus
Види *Peptococcus*
Види *Peptostreptococcus*
Види *Propionibacterium* (включаючи *P. acnes*)

Інші:

Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium smegmatis

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

Фармакокінетика.

Після внутрішньом'язового введення препарату по 500 мг з лідокаїном (1%) пікові рівні в плазмі іміпенему спостерігалися через 2 години і в середньому становили 10 мкг/мл. Порівняно з внутрішньовенною формою препарату ТІСНАМ®, іміпенем був біодоступним приблизно на 75%. Абсорбція іміпенему з місця ін'єкції тривала 6-8 годин і забезпечувала рівні в плазмі іміпенему понад 2 мкг/мл протягом принаймні 6 годин після введення. Застосування препарату ТІСНАМ® по 500 мг кожні 12 годин призводило до незначної акумуляції іміпенему. Рівні іміпенему в сечі були понад 10 мкг/мл протягом 12 годин після внутрішньом'язового введення препарату. Екскреція іміпенему з сечею в середньому становила 50% дози.

Пікові рівні в плазмі циластатину після застосування препарату в дозі 500 мг в середньому становили 24 мкг/мл і досягалися протягом 1 години. Порівняно з внутрішньовенним застосуванням препарату ТІСНАМ® , циластатин був біодоступним приблизно на 95%. Абсорбція циластатину з місця внутрішньом'язової ін'єкції практично закінчувалася протягом 4 годин. Не спостерігали акумуляції циластатину після застосування препарату ТІСНАМ® 500 мг двічі на день. Екскреція циластатину з сечею в середньому становила 75%.

Циластатин – специфічний інгібітор ензиму дегідропептидази-I, він ефективно пригнічує метаболізм іміпенему, тому супутнє застосування іміпенему і циластатину дозволяє досягти терапевтичних антибактеріальних рівнів іміпенему в сечі і плазмі. Пікові рівні в плазмі циластатину через 20 хв після внутрішньом'язової ін'єкції препарату ТІСНАМ® в дозі 500 мг знаходилися в діапазоні від 21 до 55 мкг /мл. Період півжиття в плазмі циластатину становить приблизно одну годину. Приблизно 70– 80 % дози циластатину протягом

10 годин після застосування препарату ТІСНАМ® 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, порівняно з такою материнського препарату. Сумісне застосування препарату ТІСНАМ® і пробенециду призводило до збільшення удвічі рівня в плазмі і періоду півжиття циластатину, але не мало ефекту на відновлення з сечею циластатину. Зв'язування циластатину з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 40 %.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

порошок від білого до жовтувато-білого кольору.

Несумісність.

Розчин ТІСНАМ® для внутрішньом'язового введення не дозволяється змішувати з іншими антибіотиками.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці, при температурі нижче 25 °С

Упаковка.

1 г порошку (500 мг іміпенему та 500 мг циластатину натрію) у скляному флаконі зі скла типу I по USP, що закупорений пробкою із гуми типу бутил (по USP), яка обтиснена ковпачком алюмінієвим та пластиковою кришечкою типу «фліпп-офф».

1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп і Доум Б.В./ Merk Sharp & Dohme B.V.

Місцезнаходження.

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