

# ТИЕНАМ (TIENAM) ®

CILASTATIN; IMIPENEM; коды АТХ: J01DH51

Зарегистрированная Торговая Марка фирмы MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

## ФОРМА ВЫПУСКА, СОСТАВ И УПАКОВКА

<i>Порошок для приготовления раствора для в/в инфузий</i>	1 фл.
Имипенем	500 мг
Циластатин натрия	500 мг

*Прочие ингредиенты:* натрий (в форме бикарбоната) 37.5 мг (1.6 мэкв) для получения раствора с рН от 6.5 до 7.5. флаконы объемом 120 мл (5) - пачки картонные.

<i>Порошок для приготовления раствора для в/м инъекций</i>	1 фл.
Имипенем	500 мг
Циластатин натрия	500 мг

*Прочие ингредиенты:* натрий (в форме бикарбоната) 32 мг (1.4 мэкв). флаконы (1) - пачки картонные.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тиенам - антибиотик с широким спектром действия, состоящий из двух компонентов.

Имипенем - производное тиенамицина - является первым представителем нового класса бета-лактамов антибиотиков - карбапенемов.

Имипенем ингибирует синтез клеточной стенки бактерий и оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов, аэробных и анаэробных. Имипенем активен в отношении тех грамположительных видов, в отношении которых до этого были активны только бета-лактамы антибиотиков узкого спектра действия.

Циластатин натрия - специфический фермент, ингибирующий метаболизм имипенема в почках и значительно увеличивающий концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях.

Спектр действия Тиенама включает в себя *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Bacteroides fragilis*, разнообразную по составу группу проблемных патогенных микроорганизмов, обычно устойчивых к другим антибиотикам.

Тиенам устойчив к разрушению бактериальной бета-лактамазой, что делает его эффективным в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* и *Enterobacter spp.*, которые устойчивы к большинству бета-лактамов антибиотиков.

Противомикробный спектр Тиенама включает фактически все клинически значимые патогенные

микроорганизмы.

In vitro Тиенам активен в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: *Achromobacter* spp., *Acinetobacter* spp. (ранее *Mima* - *Herellea*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes* spp., *Bordetella bronchicantis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter* spp., *Carnocytophaga* spp., *Citrobacter* spp. (в т.ч. *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*), *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp. (в т.ч. *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*), *Legionella* spp., *Moraxella* spp., *Morganella morganii* (ранее *Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* spp. (в т.ч. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*) *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp. (в т.ч. *Providencia rettgeri* (ранее *Proteus rettgeri*), *Providencia stuartii*), *Pseudomonas* spp. (в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas putida*, *P. stutzeri*), *Salmonella* spp. (в т.ч. *Salmonella typhi*), *Serratia* spp. (в т.ч. *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*), *Shigella* spp., *Yersinia* spp. (в т.ч. *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*);

аэробных грамположительных бактерий: *Bacillus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* spp. группы В (в т.ч. *Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus* spp. группы С, G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* (включая гемолитические штаммы альфа и гамма);

анаэробных грамотрицательных бактерий: *Pseudomonas asaccharolytica* (ранее *Bacteroides asaccharolytica*), *Prevotella bivia* (ранее *Bacteroides bivius*), *Prevotella disiens* (ранее *Bacteroides disiens*), *Prevotella intermedia* (ранее *Bacteroides intermedius*), *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides uniformis*, *Bifidobacterium wadsworthia*, *Fusobacterium* spp. (в т.ч. *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*), *Veillonella* spp.;

анаэробных грамположительных бактерий: *Actinomyces* spp., *Clostridium* spp. (в т.ч. *Clostridium perfringens*), *Eubacterium* spp., микроаэрофильный стрептококк, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp. (включая *Propionibacterium acnes*), *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Mobiluncus* spp., *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*.

К Тиенаму устойчивы *Xanthomonas maltophilia* (ранее *Pseudomonas maltophilia*) и некоторые штаммы *Pseudomonas ceratiae*.

Тесты in vitro показывают, что Тиенам действует синергически с антибиотиками из группы аминогликозидов против некоторых изолятов *Pseudomonas aeruginosa*.

Эффективность Тиенама против столь широкого спектра патогенных микроорганизмов делает его особенно полезным при лечении полимикробных и смешанных аэробных/анаэробных инфекций, а также для первичной терапии до определения бактериальных возбудителей болезни.

## **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

Данные о фармакокинетике препарата Тиенам не предоставлены.

## **ПОКАЗАНИЯ**

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции органов брюшной полости;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей;
- инфекции женских половых органов;
- септицемия;
- инфекции мочеполовой системы;
- инфекции костей и суставов;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекционный эндокардит;
- смешанные инфекции (в т.ч. вызванные *Bacteroides fragilis*). Тиенам не показан для лечения менингита.

Профилактика некоторых послеоперационных инфекций у больных с высокой вероятностью послеоперационной инфекции.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Средняя суточная доза Тиенама и метод введения определяются в зависимости от степени тяжести инфекции и распределяются на несколько равных приемов с учетом степени чувствительности микроорганизмов, функции почек и массы тела.

Приведенные ниже дозы указаны на количество имипенема, рассчитаны на массу тела 70 кг и нормальную функцию почек. Для больных с меньшей массой тела и ККJ70 мл/мин/ 1.73 м<sup>2</sup> следует пропорционально уменьшить дозу.

Следует учитывать, что форму для в/м применения нельзя вводить в/в.

В/в путь введения препарата предпочтительнее использовать на начальных этапах терапии бактериального сепсиса, эндокардита или других тяжелых и угрожающих жизни инфекций, в т.ч. инфекций нижних отделов дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, и в случае тяжелых осложнений, таких как шок.

Средняя терапевтическая доза для взрослых при в/в инфузии составляет 1-2 г/сут (в расчете на имипенем), разделенная на 3-4 инфузии. Максимальная суточная доза составляет 4 г или 50 мг/кг массы тела в зависимости от того, что меньше. Однако больные с кистозной болезнью с нормальной функцией почек прошли курс лечения Тиенамом в дозах до 90 мг/кг/сут в несколько введений, при этом общая доза не превышала 4 г/сут.

В таблице 1 указаны рекомендуемые дозы имипенема для в/в инфузии в зависимости от степени тяжести инфекции.

Таблица 1

Степень тяжести инфекции	Доза имипенема	Интервал между инфузиями	Общая суточная доза
легкая	250 мг	6 ч	1 г
средняя	500 мг	8 ч	1.5 г
	1 г	12 ч	2 г

тяжелая (высоко чувствительные штаммы)	500 мг	6 ч	2 г
тяжелая и/или угрожающая жизни (менее чувствительные штаммы, в т.ч. Ps.aeruginosa)	8 ч	3 г	
	1 г	6 ч	4 г

Тиенам в дозах  $\leq 500$  мг следует вводить в/в в течение 20-30 мин, в дозах  $>500$  мг - в течение 40-60 мин. Больным, у которых наблюдается тошнота во время вливания, следует уменьшить скорость введения.

Для профилактики послеоперационных инфекций препарат следует вводить в/в в дозе 1 г при вводной анестезии и в дозе 1 г через 3 ч. В случае хирургического вмешательства с высокой степенью риска (например, операция на толстой кишке) следует вводить дополнительно по 500 мг через 8 и 16 ч после наркоза.

Дозы имипенема для в/в инфузии больным с нарушением функции почек и массой тела  $\geq 70$  кг представлены в таблице 2.

Таблица 2

Суточная доза с учетом тяжести инфекции*	Пересчет суточной дозы в зависимости от КК (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
1 г	по 250 мг через 8 ч	по 250 мг через 12 ч	по 250 мг через 12 ч
1.5 г	по 250 мг через 6 ч	по 250 мг через 8 ч	по 250 мг через 12 ч
2 г	по 500 мг через 8 ч	по 250 мг через 6 ч	по 250 мг через 12 ч
3 г	по 500 мг через 6 ч	по 500 мг через 8 ч	по 500 мг через 12 ч
4 г	по 750 мг через 8 ч	по 500 мг через 6 ч	по 500 мг через 12 ч

\* - см. Таблицу 1.

Тиенам не следует применять у пациентов с КК 5 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, за исключением случаев, когда назначено проведение гемодиализа каждые 48 ч. Как имипенем, так и циластатин выводятся из кровообращения во время гемодиализа. Тиенам следует назначить после сеанса гемодиализа и через 12-часовые интервалы с момента завершения процедуры. В настоящее время не имеется достаточных данных для того, чтобы дать рекомендации по применению Тиенама у больных, находящихся на перитонеальном диализе.

Детям старше 3 месяцев при массе тела менее 40 кг препарат назначают в дозе 15 мг/кг через каждые 6 ч. Общая суточная доза не должна превышать 2 г. Вводят путем в/в инфузии. При массе тела 40 кг и более препарат назначают в тех же дозах, что и взрослым.

#### Приготовление раствора для в/в инфузии

Во флакон с порошком следует добавить 100 мл растворителя. В качестве растворителя можно использовать: изотонический раствор натрия хлорида; 5% водный раствор декстрозы; 10% водный раствор декстрозы; раствор 5% декстрозы и 0.9% натрия хлорида; раствор 5% декстрозы и 0.45% натрия хлорида; раствор 5% декстрозы и 0.225% натрия хлорида; раствор 5% декстрозы и 0.15% калия хлорида; маннитол 5% и 10%. Полученный раствор (концентрация имипенема 5 мг/мл) необходимо встряхивать до образования прозрачной жидкости. Различия окраски раствора

от желтого до бесцветного не влияют на активность препарата.

Для приготовления раствора Тиенама не применяют растворители, содержащие соль молочной кислоты (лактат).

В/м путь введения можно применять в качестве альтернативы для лечения инфекций, при которых в/м введение предпочтительнее.

В/м, в зависимости от тяжести инфекции, чувствительности патогенных микроорганизмов и состояния пациента, препарат назначают в дозе 500-750 мг (в расчете на имипенем) через каждые 12 ч; максимальная суточная доза составляет 1.5 г. При необходимости назначения препарата в высоких дозах, следует применять в/в путь введения.

Для лечения уретрита и цервицита, вызванного *Neisseria gonorrhoeae*, Тиенам вводят однократно в/м в дозе 500 мг.

В/м инъекцию Тиенама следует осуществлять глубоко в большие мышцы.

При назначении Тиенама в/м пациентам с КК более 20 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> коррекции режима дозирования не требуется.

Безопасность и эффективность применения Тиенама для в/м введения у пациентов с КК менее 20 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> и у детей не изучены.

Приготовление раствора для в/м введения

Порошок смешивают с 2 мл 1% раствора лидокаина гидрохлорида (без адреналина) либо воды для инъекций или физиологического раствора до образования однородной взвеси. Приготовленный раствор имеет белый или слегка желтоватый цвет.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Местные реакции: при в/в введении - эритема, боли и инфильтраты в месте введения препарата, тромбофлебиты.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, крапивница, лихорадка, анафилактические реакции, мультиформная эритема, ангионевротический отек; редко - эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз.

Эффекты, обусловленные биологическим действием: возможен кандидоз.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гепатит; умеренное повышение активности трансаминаз, билирубина и/или сывороточной ЩФ, окрашивание зубов; редко - псевдомембранозный колит.

Со стороны лабораторных показателей: эозинофилия, лейкопения, нейтропения (включая агранулоцитоз), тромбоцитопения, тромбоцитоз, понижение уровня гемоглобина. В некоторых случаях отмечался прямой положительный тест Кумбса.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия/анурия, полиурия; наблюдалось возрастание сывороточного креатинина и уровня азота мочевины; редко - острая почечная недостаточность. Отмечались случаи изменения цвета мочи (это явление безопасно и его не следует путать с гематурией).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: миоклония, психические нарушения, включая галлюцинации, спутанность сознания, эпилептические припадки, парестезии, нарушения вкуса.

Тиенам обычно хорошо переносится. При проведении контролируемых клинических исследований Тиенам показал такую же переносимость, как при использовании цефазолина, цефалотина и цефатоксима. Побочные эффекты редко требуют прекращения терапии и обычно являются умеренными и преходящими; тяжелые побочные эффекты наблюдаются редко.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Тиенам в виде раствора для в/м инъекций, приготовленный с использованием лидокаина гидрохлорида в качестве растворителя, противопоказан к применению у пациентов с повышенной чувствительностью к местным амидным анестетикам, а также у больных с тяжелым шоком или нарушениями внутрисердечной проводимости.

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ**

Безопасность применения Тиенама при беременности не изучена. Поэтому Тиенам назначают только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяются ли активные вещества препарата с материнским молоком. При необходимости применения Тиенама в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Тиенам продемонстрировал эффективность против многих инфекционных заболеваний, вызванных бактериями, устойчивыми к цефалоспорином, включая цефазолин, цефоперазон, цефалотин, цефтазидим, цефокситин, цефотаксим, моксалактам, цефамандол и цефтриаксон. Многие инфекционные заболевания, вызванные микроорганизмами, устойчивыми к аминогликозидам (гентамицин, амикацин, тобрамицин) и/или к пенициллинам (ампициллин, карбенициллин, пенициллин-G, тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин, мезлоциллин), также реагировали на лечение Тиенамом.

Тиенам успешно применялся для монотерапии у онкологических больных с ослабленным иммунитетом в случае подтвержденных или предполагаемых инфекций, таких как сепсис.

Имеются некоторые клинические и лабораторные данные о частичной перекрестной аллергии при употреблении Тиенама и других бета-лактамовых антибиотиков, пенициллинов и цефалоспоринов. Сообщалось о тяжелых реакциях (включая анафилаксию) при использовании большинства антибиотиков группы бета-лактамов. Перед началом терапии Тиенамом должен быть собран тщательный анамнез на предмет предыдущих аллергических реакций на бета-лактамовые антибиотики. Если в процессе лечения возникает аллергическая реакция, препарат следует отменить и назначить соответствующую терапию.

Псевдомембранозный колит был описан как осложнение при лечении практически всеми антибиотиками; его тяжесть может варьировать от легких форм до тяжелых и угрожающих жизни состояний. Поэтому лицам, имеющим в анамнезе заболевания ЖКТ, особенно колит, Тиенам следует назначать с осторожностью. Особенно важно рассматривать возможность развития псевдомембранозного колита в случаях, когда на фоне лечения антибиотиками появляется диарея. Все возможные варианты должны быть рассмотрены и в тех случаях, когда исследования показывают, что первичной причиной связываемого с лечением антибиотиками колита являются

токсины, продуцируемые *Clostridium difficile*. Необходимо принимать во внимание и другие причины.

Побочные эффекты со стороны ЦНС в период приема Тиенама чаще наблюдались в тех случаях, когда рекомендованные дозы, зависящие от функции почек и массы тела, были превышены. Подобные расстройства описывались обычно у пациентов с поражением ЦНС (травмами головного мозга или припадками в анамнезе) и/или у пациентов группы риска в связи с нарушениями функции почек, при которых возможно накопление препарата. Следовательно, крайне необходимо строгое соблюдение рекомендованного режима дозирования, особенно у подобных больных. Терапия противосудорожными препаратами должна сохраняться у больных с указаниями на припадки в анамнезе.

Если в процессе терапии возникают центральный тремор, миоклония или припадки, пациенты должны пройти неврологическое обследование с назначением противосудорожной терапии, если она не была назначена ранее. Если симптомы нарушения функции ЦНС сохраняются, дозы Тиенама необходимо уменьшить, либо препарат следует отменить.

При подозрении на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Больным, находящимся на гемодиализе, особенно с заболеваниями ЦНС, Тиенам можно назначать только в тех случаях, когда предполагаемая польза терапии превышает потенциальный риск усиления почечной недостаточности.

**Использование в педиатрии**

Тиенам может быть использован для лечения детей с сепсисом. Продолжительность терапии не ограничивается, если нет подозрений на менингит.

Клинические данные недостаточны для рекомендаций по применению препарата у детей в возрасте до 3 мес, а также у детей с нарушениями функции почек (сывороточный креатинин менее 2 мг/дл).

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

В настоящее время о случаях передозировки препарата Тиенам не сообщалось.

## **ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

**Фармацевтическое взаимодействие.**

Раствор Тиенама для в/в введения обладает химической несовместимостью с солью молочной кислоты (лактатом), его не следует готовить на основе растворителей, содержащих соль молочной кислоты.

Раствор Тиенама для в/в введения нельзя смешивать или добавлять к растворам других антибиотиков.

## **УСЛОВИЯ И СРОКИ ХРАНЕНИЯ**

Препарат следует хранить при комнатной температуре (от 15° до 25°C). После разведения раствор для в/в введения можно хранить в течение 4 ч при комнатной температуре (не выше 25°C) или в течение 24 ч в холодильнике (при температуре 4°C). Раствор для в/м введения следует использовать в течение 1 ч после приготовления.

Условия отпуска из аптек  
Препарат отпускается по рецепту.