

НЕ-біоеквівалентність: чим оригінальний антибактеріальний препарат іміпенем/циластатин відрізняється від генериків

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та установи, які регулюють обіг лікарських засобів (ЛЗ) (DRA – Drug Regulatory Agencies), використовують термін «біоеквівалентність» для позначення ідентичності оригінальних лікарських препаратів та їхніх копій, так званих генериків. Генерики, за визначенням Європейської федерації асоціацій фармацевтичних виробників (EFPIA), – це відтворення інноваційного препарату, на який закінчився термін патентного захисту. Своєю чергою, біоеквівалентність лікарських препаратів означає, що оригінальний лікарський засіб і генерик містять таку саму концентрацію діючої речовини (фармакологічна еквівалентність) та характеризуються однаковим фармакокінетичним профілем (фармакокінетична еквівалентність). При цьому обидва препарати – оригінальний та його генерик – мають ідентичну ефективність *in vivo* (терапевтична еквівалентність). Проте є вагомі експериментальні докази того, що концепція біоеквівалентності може бути хибною і деякі генерики не є абсолютно зіставними з оригінальним прототипом. Так, термін «біоеквівалентність» дійсно може застосовуватися щодо синтетичних антимікробних препаратів (наприклад, метронідазолу, ципрофлоксацину та флуконазолу – Agudelo M. et al., 2012; Rodriguez C.A. et al., 2015; Gonzalez J.M. et al., 2015), але не завжди – щодо препаратів, отриманих *sensu stricto* (тобто внаслідок життєдіяльності інших мікроорганізмів). До останніх належать аміноглікозиди, пеніциліни та глікопептиди (Zuluaga A.F. et al., 2010; Rodriguez C.A. et al., 2010; Vesga O. et al., 2010).

Виробництво комплексних ЛЗ потребує неабиякої бази знань, недоступної для виробників генеричних API (active pharmaceutical ingredients – активних фармацевтичних інгредієнтів), деякі з компонентів є дуже складними для відтворення (Agudelo M. et al., 2015). Проста та доступна реклама генеричних ЛЗ (або генериків), схвалена ВООЗ та DRA, мала на меті впровадження ідеальної моделі для збільшення доступності ЛЗ із величезною економічною вигодою. І на перший погляд, ця концепція працювала достатньо добре. Водночас деякі дані красномовно свідчать, що за таку модель суспільство може заплатити значно більшу ціну – своїм здоров'ям. Надзвичайно важливо проводити дослідження, метою яких є виявлення можливих фармакологічних недоліків генеричних препаратів, перш ніж заявляти про їхню біоеквівалентність (Agudelo M. et al., 2019).

Карбапенеми – антибактеріальні препарати (АБП), що широко застосовують для боротьби з мультирезистентними збудниками інфекційних захворювань, – мають широкий спектр терапевтичної ефективності (Parr-Wallace K.M. et al., 2011). Принциповий інтерес становить питання: чи дійсно генерики іміпенему/циластатину (першого схваленого для використання представника класу карбапенемів) терапевтично еквівалентні оригінальному антибактеріальному препарату іміпенему Тіенам® (виробництва компанії Merck Sharp & Dohme, Нідерланди). У лютому 2019 р. були опубліковані результати дослідження М. Agudelo та співавт., в якому оцінювалась ефективність *in vivo* генерика іміпенему/циластатину, офіційно зареєстрованого як лікарський засіб у багатьох країнах, щодо диких (WT – wild-type) і мультирезистентних (multi-drug MDR) грампозитивних коків, ентеробактерій та неферментуючих грамнегативних бацил, у порівнянні його з оригінальним лікарським препаратом Тіенам®.

Матеріали та методи

Штами бактерій *Staphylococcus aureus* GRP-0057, *Klebsiella pneumoniae* GRP-0107, *Pseudomonas aeruginosa* strains GRP-0019, GRP-0049, GRP-0036 та ATCC27853 (American Type Culture Collection (ATCC) – некомерційна організація, яка займається зберіганням і поширенням стандартних еталонних мікроорганізмів для досліджень), штамп 27853 – *Pseudomonas aeruginosa* (Schroeter) Migula використовувалися для інфікування мишей у різних наукових моделях. Для проведення дослідження АБП були придбані у відомих місцевих аптеках, відновлення препаратів здійснювалося відповідно до інструкції виробника. Зокрема, дизайн дослідження передбачав порівняння ефективності іміпенему/циластатину у вигляді генерика та оригінального препарату Тіенам®. Згадані АБП ліцензовані для використання в людей організацією INVIMA (National Food and Drug Surveillance Institute – Національний інститут нагляду за харчовими продуктами та лікарськими засобами). Обидва ЛЗ представляли собою флакони з ліофілізованим порошком, який містив іміпенем 500 мг та циластатин 500 мг.

Дослідження *in vitro*

Вивчення чутливості до АБП. Обидва препарати – генерик і Тіенам® – порівнювалися відповідно до їхніх

мінімальних інгібувальних (MIC – мінімальна інгібувальна концентрація) та бактерицидних (MBC – мінімальна бактерицидна концентрація) концентрацій, ефективних як проти *S. aureus* GRP-0057, *K. pneumoniae* GRP-0107 (обидва WT отримані від пацієнтів із бактеріємією), так і проти ATCC27853 (WT), *P. aeruginosa* GRP-0019 (WT), GRP-0049 (MDR, чутливий до карбапенемів) та GRP-0036 (MDR, резистентний до карбапенемів). Статистична значущість і середнє геометричне MIC та MBC обох препаратів були визначені за методом «Mann–Whitney–Wilcoxon».

Мікробіологічний аналіз. Фармацевтична еквівалентність генерика та оригінального Тіенаму була оцінена шляхом порівняння їхніх стандартних кривих, отриманих із попереднім застосуванням мікробіологічного аналізу. Обидва препарати одночасно випробовувалися на пластині розміром 36×36 см. Досліджені 10 варіантів концентрацій іміпенему, і кожна з них була відтворена 12 разів та інкубувана протягом 18 год при 37 °C в аеробній атмосфері. Стандартні криві були отримані шляхом побудови лінійної регресії log-трансформованих концентрацій (log₁₀ мг/л) через нанесення на відповідні інгібувальні зони в міліметрах (середній діаметр та стандартне відхилення 12 інгібувальних зон відповідно до різних концентрацій). Параметри лінійної регресії порівнювали шляхом CFA (curve-fitting analysis – дослівно «метод знаходження кривої підгонки») та Prism 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Згідно з умовами дослідження фармацевтичну еквівалентність препаратів можна визнати доведеною тоді, коли регресійні лінії генерика та оригінального препарату є паралельними та накладаються одна на одну без значущих відмінностей. Своєю чергою, наявність суттєвих відмінностей між кривими демонструвала би, що препарати не є фармакологічно еквівалентними (Glantz S.A. et al., 2002).

Стандартні криві HPLC UV. Для виготовлення зразків генериків та оригінальних препаратів використовувалася методика HPLC-UV (High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet – високоефективна рідинна хроматографія) – один із методів аналізу й розділення складних сумішей. Кожен зразок опрацьовувався протягом 15 хвилин. Температура автоматичного відбору проб підтримувалася на рівні +8 °C, а об'єм ін'єкції становив 50 мкл. Усі зразки аналізувалися двічі.

Стабільність у стерильному фізіологічному сольовому розчині. Вплив температури на стабільність іміпенему/циластатину вивчався протягом 24 годин. Напівлогарифмічні графіки концентрацій API, pH та оптичної щільності були побудовані для визначення швидкості та послідовності деградації іміпенему. Після відновлення препаратів у стерильному 0,9% сольовому розчині концентрація та ефективність API вивчалися безпосередньо після розчинення порошку та через 24 години.

Фармакокінетика однієї дози препарату в мишей, інфікованих *P. aeruginosa* GRP-0019. Генерик і оригінальний препарат іміпенему вивчалися одночасно в дозуваннях 10; 20 та 40 мг/кг.

Дослідження *in vivo*

Етичні міркування. Протокол експерименту був ретельно вивчений та затверджений Комітетом з етики експериментів над тваринами Університету Антіокії

(м. Медельїн, Колумбія). Були визначені чіткі гуманні кінцеві точки тварини, яка піддається експериментам із залученням інфекційного агента. У ході цього дослідження кожна тварина оцінювалася протягом години кожні 3 год для ідентифікації найбільш ранніх клінічних ознак потенційної смерті або поганого прогнозу щодо якості життя, серйозних страждань, болю чи переживань. Згідно з протоколом випробування в разі досягнення будь-якого зі специфічних критеріїв життя піддослідної тварини мусить бути негайно припинене (Neely M. et al., 2006).

Методика імуносупресії мишей та інфікування ін'єкціями в стегно. Пригнічення імунітету мишей виду *Udea: ICR(CD-1)* віком 6 тиж та масою 23–27 г було досягнуто введенням імуносупресивних ін'єкцій циклофосфаміду інтраперитонеально протягом 4 днів (150 мг/кг) напередодні та в 1-й день (100 мг/кг) після інфікування. Через 16 год після введення другої дози циклофосфаміду в стегно тварин вводилися ін'єкції бактерій *S. aureus* GRP-0057, 0,3–5,30 log₁₀ колонієутворювальних одиниць (КУО). Миші були розділені на 2 групи – для вивчення ефективності генерика та оригінального препарату відповідно. Після закінчення дослідження мишей евтаназували та розтинали за асептичною методикою, після чого зразки матеріалу гомогенізували, висівали дублікатами на тверді середовища та інкубували в аеробних умовах при температурі 37 °C протягом 18 годин. Дані реєстрували як log₁₀ КУО/г, а межа виявлення становила 2,0 log₁₀ КУО/г. Аби визначити чистий антибактеріальний ефект препаратів, кількість КУО, що залишилася в стегах мишей після 24 год лікування, віднімали від кількості КУО, що зросла на стегах контрольних мишей за той самий період.

Модель мишей з пневмонією. Модель оцінки *in vivo* бактерицидної ефективності антибіотиків при серйозних респіраторних інфекціях, зокрема пневмоніях, була стандартизована та оптимізована. Виявлено, що природна тенденція мишей до групування в процесі аерозолізації сприяє збільшенню кількісної різниці бактеріальних клітин, які досягають альвеол. Це запобігає розвитку летальної інфекції в тих мишей, які перебувають під іншими тваринами в групі. Для вирішення цієї проблеми науковці кількісно оцінили, яким чином положення миші в аерозольній камері впливає на процес інфікування. У результаті можливість переміщення мишей було обмежено шляхом розміщення тварин по троє в маленьких сітчастих клітках, що перешкоджає їх групуванню і сприяло рівномірному розподілу мишей в аерозольній камері. Такий підхід дав можливість мінімізувати кількісну різницю в об'ємі інфікувального матеріалу, рості бактерій в легенях та часі настання смерті (100% за годину після 45-ї експозиції).

Модель мишей з пневмонією була стандартизована та відтворена за такими умовами: тваринам пригнічували імунітет за вищеописаною схемою і протягом 45 хв піддавали дії аерозолі, що містив *K. pneumoniae* GRP-0107 (10⁹ логарифмічних КУО/мл); контрольну групу евтаназували через 15 хв (тобто через годину після початку аерозолізації). Лікування із застосуванням АБП (3 тварини на дозу) починали через 14 год після

Продовження на стор. 4.

НЕ-біоеквівалентність: чим оригінальний антибактеріальний препарат імпієнем/циластатин відрізняється від генериків

Продовження. Початок на стор. 3.

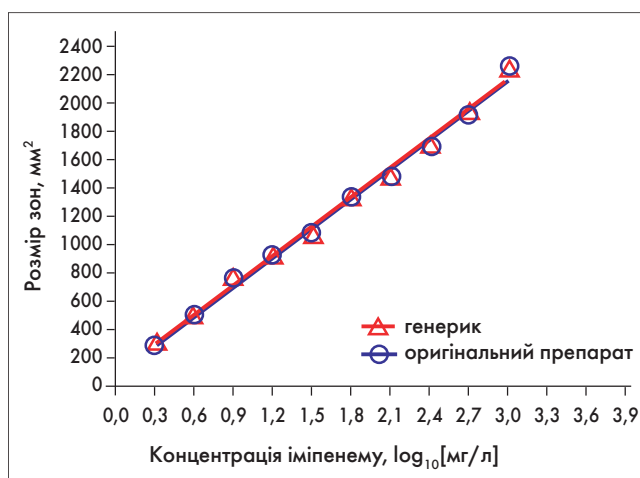


Рис. 1. Визначення концентрації та сили API оригінального препарату й генерика іміпенему/циластатину за допомогою мікробіологічного аналізу

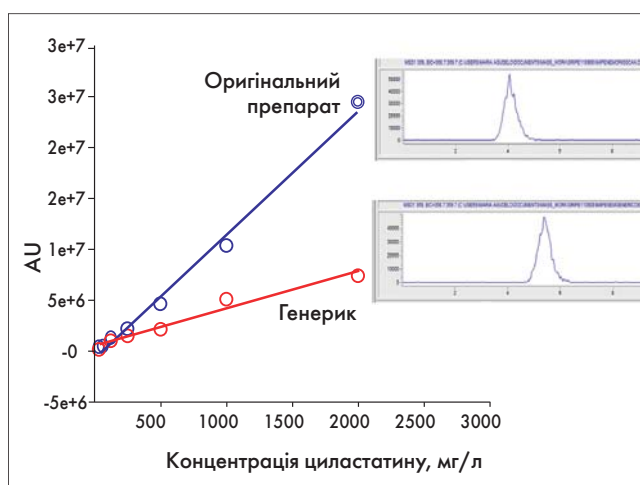


Рис. 2. Порівняння концентрацій циластатину в складі генерика та оригінального препарату

зараження і закінчували через 24 год, після чого тварин евтаназували та досліджували.

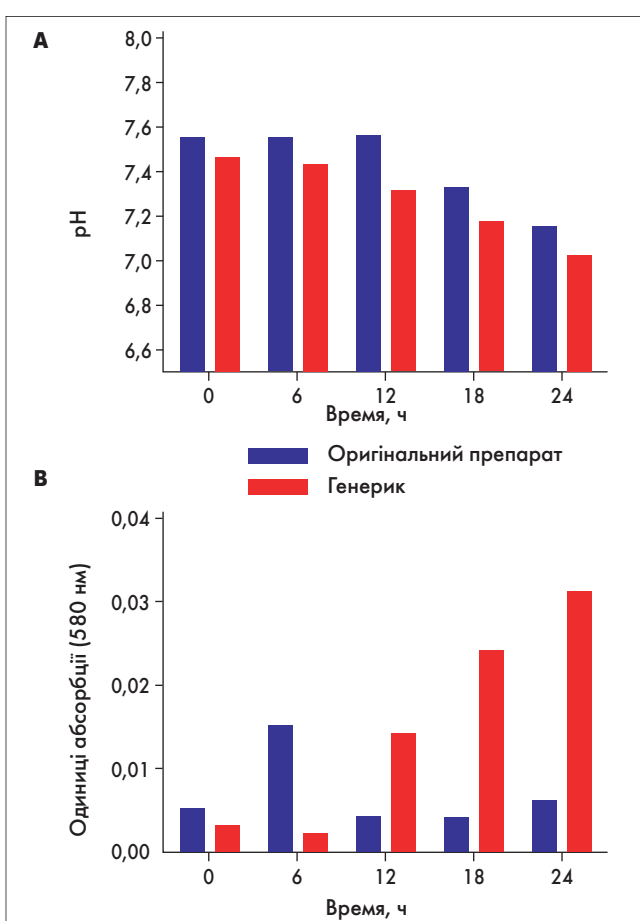


Рис. 3. Хімічна та фізична стабільність. Порівняння рН (А) та колориметричних змін (В) при кімнатній температурі (25° С) генерика та оригінального препарату протягом перших 24 год після відновлення порошку

При цьому 2 експериментальні групи тварин – для дослідження генерика та оригінального препарату Тіенам® – лікували протягом 24 год різними дозами антибактеріального препарату (від 10 до 1280 мг/кг/добу), який вводили підшкірно q3h (quaque 3 hora – кожні 3 год).

Модель мишей з менінгоенцефалітом. Використовувався протокол імуносупресії, описаний вище, після чого відбувалася інюкуляція бактерій безпосередньо в мозок шляхом ретроорбітальної ін'єкції (10 мкл) культур *P. aeruginosa* GRP-0019, GRP-0049, GRP-0036 або ATCC 27853. Розмір інюкулята відрізнявся залежно від дизайну кожного експерименту. Багаторазові дози АБП у діапазоні від 20 до 2560 мг/кг/добу (від неефективних до максимально ефективних) вводили q3h шляхом підшкірних ін'єкцій по 200 мкл. В експериментальних групах та групі-контроль (останні отримували лише стерильний фізіологічний розчин) розпочинали терапію через 2 год після зараження і закінчували через 24 години. Після цього мишей евтаназували, а їхній мозок досліджували для підрахунку колоній бактерій та реєстрації ланях.

Результати дослідження

Вивчення чутливості до АБП. При порівнянні середніх геометричних значень та діапазонів співвідношення MIC, MBC і MBC/MIC генерика та оригінального препарату Тіенам® щодо *S. aureus* GRP-0057, *K. pneumoniae* GRP-0107 та штамів *P. aeruginosa* ATTC27853, GRP-0019, GRP-0049, GRP-0036 суттєвих відмінностей виявлено не було.

Мікробіологічний аналіз. На рисунку 1 відображені стандартні криві, утворені лінійною регресією генерика та оригінального препарату Тіенам® відповідно. Між ними не було виявлено значущої різниці, що можна вважати доказом фармакологічної еквівалентності цих двох препаратів. Нелінійний регресійний аналіз продемонстрував, що всі дані на графіку належали тій самій сукупності – отже, вона відповідала одній кривій.

Однак необхідно зазначити, що The United States Pharmacopoeia (Фармакопея США) для визначення фармацевтичної еквівалентності вимагає демонстрації не менше ніж 90% і не більше як 115% мічених

кількостей іміпенему і циластатину натрію. Оскільки мікробіологічний аналіз виявляв лише антимікробні сполуки (іміпенем), слід використовувати інший метод для визначення кількості циластатину, перш ніж дійти висновку, що ці продукти є дійсно фармацевтичними еквівалентами.

Стандартні криві HPLC UV для іміпенему. Визначення концентрації та сили API в еталонному оригінальному та генеричному препаратах не продемонстрували відмінностей. Таким чином, була показана фармацевтична еквівалентність оригінального препарату Тіенам® та генерика згідно з чинними нормами.

Стандартні криві HPLC UV для циластатину. Виявлено, що генерик містить на 30% меншу концентрацію циластатину, ніж оригінальний препарат Тіенам®, тобто співвідношення в генерику іміпенему/циластатину дорівнює 1:0,7 (в оригінальному препараті – 1:1 відповідно). **Отже, незважаючи на те що концентрація іміпенему в генерику та оригінальному препараті є однаковою, концентрація циластатину в генерику – суттєво нижча.** А це означає, що препарати не є фармакологічно еквівалентними (рис. 2). Попри цю очевидну відмінність, у жодній з ДРА країн, де зазначений генерик зареєстрований, не виявлено такої проблеми.

Порівняння стабільності препаратів у стерильному фізіологічному соловому розчині. Швидкість деградації препаратів залежить від температури: найшвидша деградація відбувалася при температурі 37 °С. При цьому рН для генерика була нижчою за оригінальний препарат (рис. 3, А), і він демонстрував помітно вищу абсорбцію (рис. 3, Б).

Відразу після відновлення порошку препарати характеризувалися однаковою силою та концентрацією (рис. 4, А), але через 24 год після зберігання в холодильнику (4 °С) або при кімнатній температурі концентрація іміпенему в генеріку була нижча за таку в оригінальному препараті (рис. 4, В та 4, С відповідно). Водночас оригінальний препарат Тіенам® залишався стабільним при температурі 4° С протягом 24 год (і навіть 48 год). Обидва досліджувані препарати гідролізуються при зберіганні їх при фізіологічній температурі (37° С), і процес стає очевидним вже через 2 години. Таким чином, науковці дійшли висновку, що стабільність генеріка при температурі 4 °С та 2 °С значно поступається такій оригінального препарату Тіенам®, тоді як при температурі 37 °С обидва препарати піддаються гідролізу однаково. Це пояснює те, чому криві оригінального та генеричного препаратів зближуються в разі підвищення показника температури (рис. 4, С).

Фармакокінетика (ФК) однієї дози препарату в мишей, інфікованих *P. aeruginosa* GRP-0019. Було продемонстровано, що компонент іміпенему в складі генерика був еквівалентним такому в оригінальному препараті. Порівняння середніх геометричних співвідношень AUC

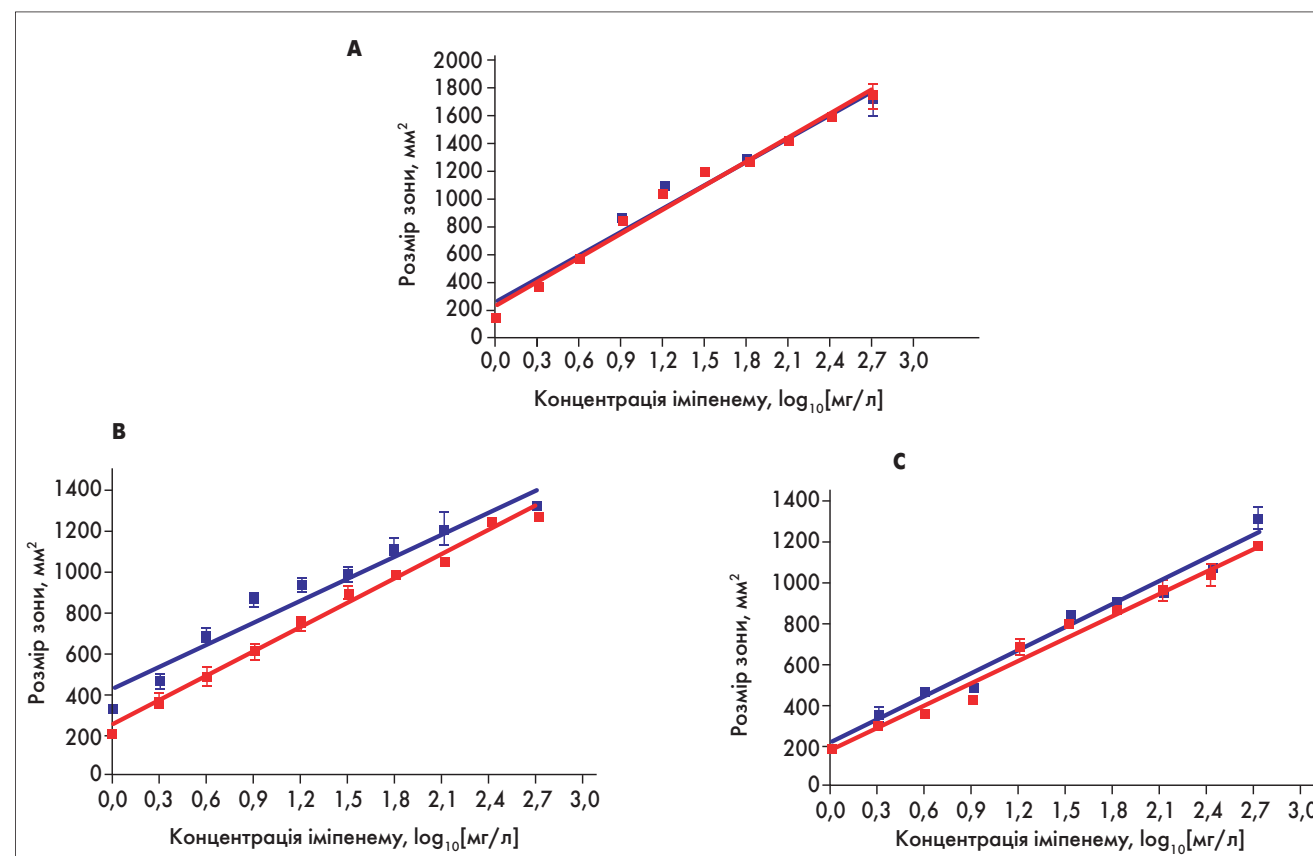


Рис. 4. Порівняння генерика та оригінального препарату відразу після відновлення порошку (А) та 24 год потому за умови зберігання при температурі 4 °С (В) і 25 °С (С) відповідно. Продемонстровано, що оригінальний препарат Тісам® стабільніший за генерик

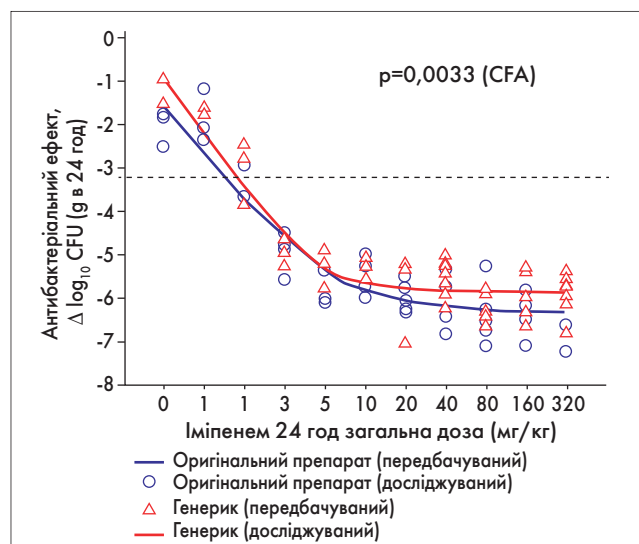


Рис. 5. Фармакодинаміка (ФД) генерика та оригінального препарату іміпенему/циластатину проти штаму *S. aureus* GRP-0057 у моделі інфекції стегна миші. Дані, показані на графіках, об'єднані з 5 незалежних досліджень двох препаратів. Продemonстровано, що оригінальний препарат Тіенам® стабільно ефективніший за генерик

генерик/оригінальний препарат становило 95% (90% ДІ 95-104), що вважається в межах допустимого (від 80 до 125%, згідно з нормативами DRA).

Аби визначити, чи є відмінності в ступені преципітації між генериком і оригінальним препаратом, науковці вивчали ФК дозування 80 мг/кг, яке досягає межі розчинності іміпенему/циластатину (10 мг/мл). В обох препаратах спостерігалася преципітація при даній концентрації, але пік для генерика був на третину нижчим, ніж в оригінального препарату. Це дає можливість припустити, що потенціал преципітації в генерика вище.

Результати дослідження *in vivo* порівняння терапевтичної ефективності препарату Тіенам® і генерика

Модель інфекції стегна, спричиненої з *S. aureus* GRP-0057. Генерик був набагато менш ефективним

за оригінальний Тіенам®, і це було підтверджено в декількох експериментах. Дані, відображені на рисунку 5, об'єднані з 5 незалежних випробувань, в яких генерик стабільно був менш ефективним за оригінальний Тіенам® ($p < 0,05$ для кожного окремого експерименту). Основна відмінність оригінального препарату та генерика – у різниці E_{max} (E_{max} – максимальний антибактеріальний ефект ($\log_{10}$ КУО/г) після 24 год лікування): $6,31 \pm 0,11$ проти $5,90 \pm 0,08 \log_{10}$ КУО/г через 24 год відповідно.

Модель пневмонії, спричиненої *K. pneumoniae* GRP-0107. Ця модель представляла складніший виклик науковцям для випробування АБП не лише через цільовий орган – легені, але й тому, що *K. pneumoniae* GRP-0107 (MIC=0,5 мг/л) у 33 рази менш сприйнятливий до іміпенему, ніж *S. aureus* GRP-0057 (MIC=0,015 мг/л). Це пояснює в 30 разів більшу кількість препарату, необхідну для досягнення 50% E_{max} , що відповідає первинному PDP ED50 (Primary pharmacodynamic parameters – первинні фармакодинамічні параметри, ED50 – ефективна доза, необхідна для досягнення 50% E_{max} , у мг/кг/добу) – математичному вираженню сили антибіотика. Таким чином, для досягнення максимальної ефективності модель пневмонії потребувала застосування набагато більших доз іміпенему, який, не досягаючи ліміту розчинності, виявляв помітний ефект Eagle у генериків, описаний рівнянням Крістопулоса (Christopoulos A. et al., 2001). Згаданий ефект полягає в парадоксальному та поступовому зниженні ефективності препарату у відповідь на збільшення дози (рис. 6, А). Аби визначити, чи насправді ефект Eagle описував поведінку генеричного препарату, даний фармакодинамічний патерн був проаналізований за інформаційними критеріями Акаїке. У результаті це було підтверджено з 80% ймовірністю. ФД оригінального препарату, навпаки, була описана рівнянням Хілла з 99% ймовірністю правильною.

Для того щоби запобігти преципітації іміпенему, на тваринній моделі науковці використовували більш

високі дози (160 мг/кг на дозу, 20 мг/мл) препаратів: ефект Eagle був помітнішим із генериком, який відповідав рівнянню Крістопулоса з ймовірністю правильності 99,8%, тоді як не був продемонстрований з оригінальним препаратом (рис. 6, В). Отже, була чітко відображена терапевтична нерівнозначність оригінального антибактеріального препарату та генерика.

Модель менінгоенцефаліту, спричиненого штамами *P. aeruginosa*. Елімінація *P. aeruginosa* з центральної нервової системи є складним завданням. При запаленні мозкових оболонок лише 20% іміпенему та 30% циластатину проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр. Ця проблема змусила використовувати дуже високі дози АБП, зокрема 80 та 160 мг/кг на дозу, що відповідає одному (10 мг/мл) та подвійному (20 мг/мл) ліміту розчинності для іміпенему. Згідно з вимогами DRA в усьому світі генерик та оригінальний препарат є однаковими хімічними суб'єктами, тож перевищення ліміту розчинності не має впливати на їхню фармакодинамічну еквівалентність. За фактом оригінальний препарат застосовували навіть у вищих дозах (200 мг/кг) для дослідження токсичності.

Не було виявлено відмінностей у фармакодинамічних профілях генерика та оригінального препарату іміпенему/циластатину щодо диких штамів *P. aeruginosa* GRP-0019 (MIC=0,5 мг/л). Це було підтверджено в ході 5 різних незалежних випробувань.

Проте експеримент з іншими трьома штамами *P. aeruginosa* на моделі менінгоенцефаліту продемонстрував відсутність терапевтичної еквівалентності генерика та оригінального препарату. Було виявлено значущу різницю терапевтичної ефективності відносно *P. aeruginosa* ATCC 27853 між генериком та оригінальним препаратом, оскільки для досягнення бактеріостатичного ефекту генерик мав застосовуватися в майже вдвічі більшому дозуванні, ніж оригінальний препарат ($251,4 \pm 22,1$ проти $131,2 \pm 12,2$; $p < 0,0001$; рис. 7, В).

Проти *P. aeruginosa* GRP-0049 (MIC=1,2 мг/л) генерик також був менш ефективним, ніж оригінальний Тіенам® (рис. 7, С): E_{max} $5,51 \pm 0,153$ та $6,43 \pm 0,196 \log_{10}$ КУО/г через 24 год відповідно ($p=0,0059$). Обидва препарати характеризувалися однаковою бактеріостатичною дозою (80,4 та 80,7 мг/кг на добу відповідно).

Висновок

Результати дослідження показали, що генерик та оригінальний препарат іміпенему/циластатину дійсно мають однакову концентрацію іміпенему. Але при цьому генерик містить на 30% менше циластатину, ніж оригінальний препарат Тіенам®, та не відповідає заявленим характеристикам, унаслідок чого було некоректно заявляти про біоеквівалентність цих двох препаратів. Проте, згідно з висновками науковців, така очевидна невідповідність не завадила ліцензуванню даного генерика DRA у багатьох країнах. Цю грубу помилку було продемонстровано лише за допомогою вищеописаних моделей інфекцій на тваринах. Водночас у ході дослідження не було виявлено суттєвих відмінностей у MIC, MBC, концентрації чи силі AUC, що підтверджує еквівалентність з погляду активності генерика та оригінального препарату *in vitro*. Порівняно нижча рН генерика призвела до нестабільності API (іміпенему) після розчинення препарату, а чотири продукти деградації, що мають високу схожість з API, антагонізували його ефективність *in vivo*. При цьому генерик характеризувався нижчим E_{max} через реалізацію класичної взаємодії агоніст-антагоніст продуктів генерика.

Свою чергою, Тіенам® – це оригінальний препарат іміпенему/циластатину виробництва компанії Merck Sharp & Dohme. Висока ефективність, безпека та європейська якість препарату Тіенам®, підтверджена більш як 35-річним досвідом його використання в клінічній практиці, була ще раз продемонстрована в представленому дослідженні.

За матеріалами Maria Agudelo et al. Nontherapeutic equivalence of a generic product of imipenem-cilastatin is caused more by chemical instability of the active pharmaceutical ingredient (imipenem) than by its substandard amount of cilastatin. PLOS ONE, February 6, 2019.

Підготувала Анастасія Козловська

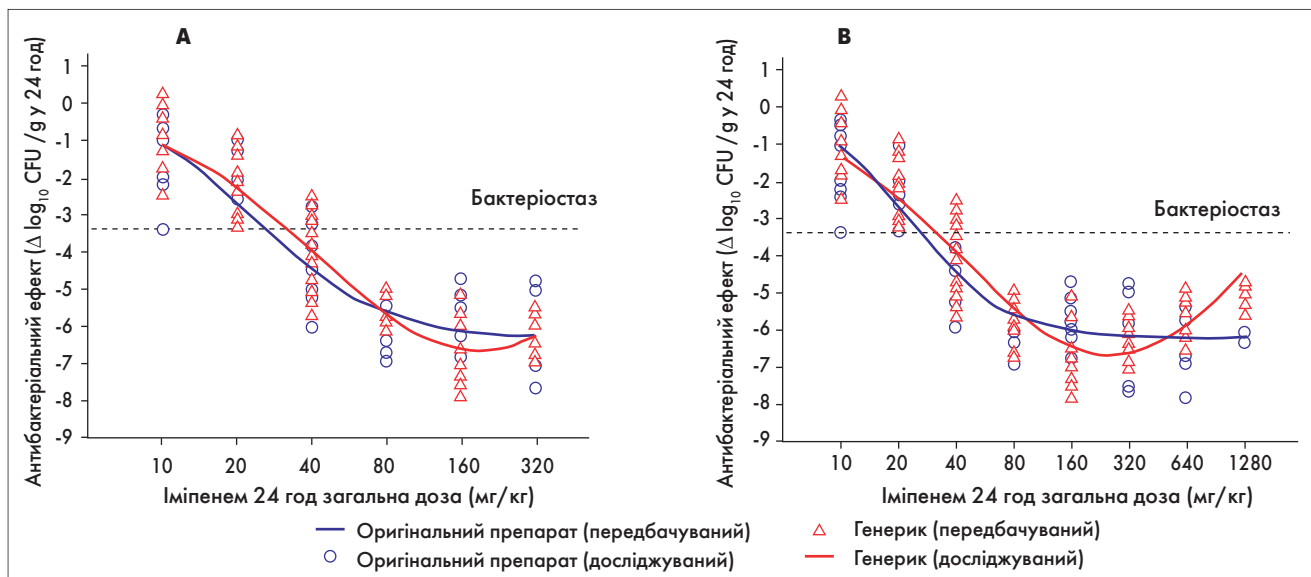


Рис. 6. ФД генерика та оригінального препарату іміпенему/циластатину проти штаму *K. pneumoniae* дикого типу GRP-0107 у моделі інфекції легень миші. На відміну від Тіенаму ФД генерика діяла за рівнянням Гауса, а не Хілла, демонструючи добре охарактеризований ефект Eagle. Таким чином, генерик є фармацевтично нееквівалентним (А). Збільшення дози вище межі розчинності не вплинуло на оригінальний препарат, але поглибило ефект Eagle для генерика (В)

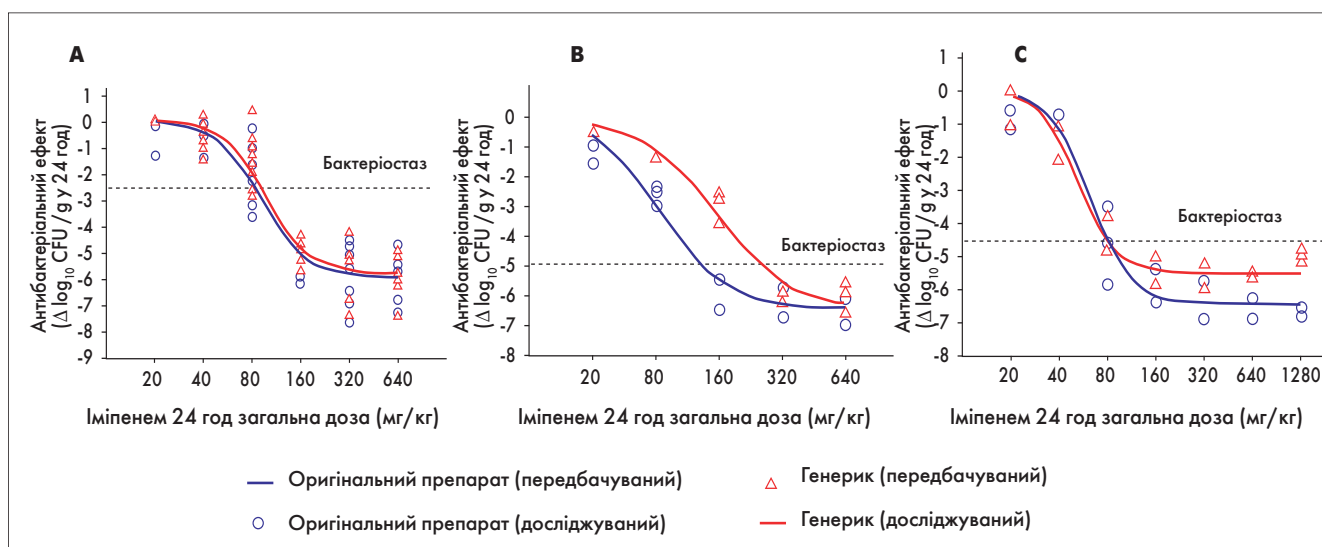


Рис. 7. ФД генерика та оригінального препарату іміпенему/циластатину проти штамів *P. aeruginosa* на моделі менінгоенцефаліту. Не було виявлено суттєвої різниці в терапевтичній ефективності щодо *P. aeruginosa* GRP-0019 (штаму з найнижчим MIC іміпенему 0,5 мг/л), що продемонстровано на графіку А. Однак терапевтична нееквівалентність була очевидною щодо менш сприйнятливих штамів *P. aeruginosa* ATCC 27853 (В) та *P. aeruginosa* GRP-0049 (С)

ТієНАМ^{®*}

(іміпенем/циластатин натрію, MSD)



- **Показаний для емпіричної терапії полімікробних і змішаних аеробно-анаеробних інфекцій¹**
- **Чинить бактерицидну дію відносно широкого спектра грампозитивних та грамнегативних, аеробних і анаеробних патогенних мікроорганізмів¹**

Ключова інформація з безпеки лікарського засобу ТієНАМ[®] (іміпенем і циластатин натрію) порошок для розчину для інфузій.

Реєстраційне посвідчення: UA/0524/01/01

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 вентилято-расоційовану пневмонію); інтранатальні та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції сечостатевої системи; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; септицемія; ендокардит. **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 цефалоспоринов). **Особливості застосування.** Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату ТієНАМ[®] та інших β-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринов. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості β-лактамних антибіотиків. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії. Під час лікування іміпенемом/циластатином слід ретельно контролювати функції печінки через ризик печінкової токсичності. Під час лікування іміпенемом/циластатином можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса. Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр іміпенему/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 іміпенему/циластатину. 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 іміпенемом/циластатином і застосування специфічного лікування Clostridium difficile. Не слід призначати лікарські препарати, які інгібують перистальтику. Препарат ТієНАМ[®] не рекомендований для лікування менінгіту. Іміпенем та циластатин накопичуються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Якщо дозу не відкореговано з урахуванням функції нирок, можуть виникати побічні реакції з боку ЦНС. 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. Препарат ТієНАМ[®] 500 мг/500 мг містить 37,6 мг натрію (1,6 мЕкв), що слід враховувати при застосуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій (безсольовій) дієті. **Побічні реакції.** Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозинofilія; 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. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені: висипання (наприклад, екзантематозні); Лабораторні дослідження: поширені: збільшення у сироватці крові рівнів трансаміназ, лужної фосфатази.

*Торгова марка Мерк Шарп і Доум Корп.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТієНАМ[®]. Реєстраційне посвідчення № UA/0524/01/01.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТієНАМ[®]. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmasovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії MSD, напишіть нам: medinfo@merck.com.

Матеріал затверджено до розповсюдження: вересень 2020. Матеріал придатний до: вересень 2022. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.

UA-TIX-00002