Тиментин



Код АТХ:

- J01CR03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Тикарциллин
- Клавулановая кислота

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде порошка от белого до светло-желтого цвета.

	1 фл.
тикарциллин (в форме натриевой соли)	1.5 г
клавулановая кислота (в форме калиевой соли)	100 мг

Флаконы стеклянные (10) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде порошка от белого до светло-желтого цвета.

	1 фл.
тикарциллин (в форме натриевой соли)	3 г
клавулановая кислота (в форме калиевой соли)	200 мг

Флаконы стеклянные (10) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакологическое действие — бактерицидное, антибактериальное широкого спектра.

Фармакодинамика

Тиментин является комбинированным препаратом тикарциллина натрия
— карбоксипенициллина с широким спектром бактерицидной активности и клавуланата калия
— ингибитора бета-лактамаз необратимого действия. Бета-лактамазы продуцируются многими грамотрицательными и грамположительными бактериями. Действие бета-лактамаз может привести к

разрушению некоторых антибактериальных препаратов еще до начала их воздействия на патогены. Клавуланат калия разрушает этот защитный механизм, блокируя действие ферментов, что делает бактерии чувствительными к тикарциллину в концентрациях, которые быстро достигаются в организме больного. Клавуланат калия не обладает высокой антибактериальной активностью, однако его сочетание с тикарциллином в составе препарата Тиментин позволяет получить антибиотик широкого спектра действия для эмпирической парентеральной терапии целого ряда инфекций.

Тиментин оказывает бактерицидное действие *in vitro* в отношении широкого спектра микроорганизмов, в т.ч. грамположительных: аэробные — *Staphylococcus species,* включая *St. aureus* и *St. epidermidis, Streptococcus species,* включая *St. faecalis;* анаэробные — *Peptococcus species, Peptostreptococcus species, Clostridium species, Eubacterium species* и грамотрицательных: аэробные — *Escherichia coli, Haemophilus species,* включая *H. influenzae, Branhamella catarrhalis, Klebsiella species,* включая *K. pneumoniae, Enterobacter species, Proteus species,* включая индолположительные штаммы, *Morganella morganii, Providencia stuartii, Providencia rettgeri, Pseudomonas species,* включая *P. aeruginosa* и *S. maltophilia, Serratia species,* включая *S. marcescens, Citrobacter species, Acinetobacter species, Yersinia enterocolitica, Salmonella species, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis;* анаэробные — *Bacteroides species,* включая *B. fragilis, Fusobacterium species, Veillonella species.*

Определение микробной чувствительности

Диффузионный метод: для проведения испытания по методу Kirby-Bauer используют диффузионные диски с содержанием Тиментина 85 мкг (75 тикарциллина плюс 10 мкг клавулановой кислоты). В зависимости от размера зоны подавления роста определяют степень чувствительности микроорганизмов следующим образом: результат «чувствительные» означает, что терапия Тиментином с большой вероятностью окажется эффективной в отношении данного возбудителя; результат «резистентные» указывает на то, что возбудитель инфекции будет устойчивым к терапии данным антибиотиком. Результат «промежуточная чувствительность» означает, что для достижения эффекта в отношении данного возбудителя препарат необходимо применять в более высокой дозе, либо препарат будет эффективным в том случае, если инфекция ограничивается тканями или жидкостями организма (например мочой), в которых достигаются высокие концентрации антибиотика.

Размер зон подавления роста (мм) для диффузионного метода:

резистентные — ≤11,

промежуточная чувствительность — 12–14,

чувствительные — ≥15.

Метод последовательных разведений: определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) Тиментина для выделенных бактерий можно проводить методом последовательного разведения бульона или агара. Исследуемую культуру высевают в пробирки в концентрации 10^4−10^5КОЕ/мл или на планшеты в концентрации 10^3 −10^4КОЕ/мл.

При проведении испытания по рекомендованной схеме разведений предполагается, что концентрация клавулановой кислоты остается постоянной (2 мкг/л) во всех пробирках, а содержание тикарциллина изменяется. Значения МИК выражаются как значения концентрации тикарциллина в присутствии клавулановой кислоты в концентрации 2 мкг/мл:

устойчивые — ≥128,

чувствительные — ≤64.

1. Непродуцирующие бета-лактамазу микроорганизмы, которые обычно обладают чувствительностью к тикарциллину, будут иметь такие же зоны подавления роста, как и для тикарциллина.

2. Стафилококки, чувствительные к Тиментину, но резистентные к метициллину, оксациллину или нафциллину, должны считаться устойчивыми.

3. Контрольные культуры для проверки качества должны иметь следующие суточные характеристики в отношении Тиментина:

Микроорганизмы	Диски	Зоны ингибирования, мм	мкг/мл
E. coli	(ATCC 25922)	24–30	2/2–8/2
S. aureus	(ATCC 25923)	32–40	-
P. aeruginosa	(ATCC 27853)	20–28	8/2–32/2
E. coli	(ATCC 35218)	21–25	4/2–16/2
S. aureus	(ATCC 25922)	-	0,5/2–2/2

4. Значения выражаются как концентрация тикарциллина в присутствии клавулановой кислоты в постоянной концентрации 2 мкг/мл.

Показания к применению:

Тиментин показан для лечения инфекций, вызванных возбудителями с установленной или предполагаемой чувствительностью, таких как:

— инфекции костной и соединительной ткани, вызванные продуцирующими β-лактамазу штаммами Staphylococcus aureus;

— инфекции в гинекологии, в т.ч. эндометриты, вызванные продуцирующими β-лактамазу штаммами Bacteroides melaninogenicus*, Enterobacter spp., включая Enterobacter cloacae*, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis;

— интраабдоминальные инфекции, в т.ч. перитониты, вызванные продуцирующими β-лактамазу штаммами Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и Bacteroides fragilis*;

— инфекции нижних отделов дыхательных путей, вызванные продуцирующими β-лактамазу штаммами Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* и Klebsiella spp.*;

— септицемия, включая бактериемию, вызванная продуцирующими β-лактамазу штаммами Klebsiella spp.*, Escherichia coli*, Staphylococcus aureus*, Pseudomonas aeruginosa* и другие Pseudomonas spp.*;

— инфекции кожи и подкожной клетчатки, вызванные продуцирующими β-лактамазу штаммами Staphylococcus aureus, Klebsiella spp.* и Escherichia coli*;

— инфекции мочевыводящих путей (неосложненные и осложненные), вызванные продуцирующими β-лактамазу штаммами Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa* и другие Pseudomonas spp.*, Citrobacter spp.*, Enterobacter cloacae*, Serratia marcescens* и Staphylococcus aureus*.

* эффективность в отношении микроорганизмов была показана менее чем для 10 инфекций в каждой нозологической группе.

Относится к болезням:

- Инфекции
- Инфекции мочевыводящих путей
- Перитонит
- Эндометрит

Противопоказания:

— недоношенные дети с нарушением функции почек;

— повышенная чувствительность к бета-лактамным антибиотикам (в т.ч. пенициллинам и цефалоспоринам).

Очень редко сообщалось о развитии гипокалиемии на фоне применения препарата. Поэтому необходимо соблюдать *осторожность* при назначении пациентам с дисбалансом электролитов или жидкости. Рекомендуется периодический контроль концентрации калия в сыворотке крови у пациентов, длительно получающих препарат.

У некоторых больных при лечении Тиментином наблюдалось умеренное повышение АЛТ и АСТ. В связи с этим больным с тяжелым нарушением функции печени Тиментин следует назначать с *осторожностью*.

Способ применения и дозы:

Тиментин можно вводить в виде в/в капельной инфузии или в/в струйной инъекции. Препарат не предназначен для в/м инъекции. Интервалы между инфузиями должны составлять не менее 4 ч. Лечение следует продолжать в течение 48-72 ч после исчезновения клинических симптомов.

Для **взрослых и детей с массой тела более 40 кг** средняя доза Тиментина составляет 3 г каждые 6 или 5 г каждые 8 ч. Максимальная доза - 3 г каждые 4 ч.

Для **детей с массой тела менее 40 кг** средняя доза Тиментина составляет 75 мг/кг каждые 8 ч. Максимальная доза - 75 мг/кг каждые 6 ч.

Для **недоношенных детей с массой тела менее 2 кг** - 75 мг/кг каждые 12 ч, для **недоношенных детей с массой тела более 2 кг** - 75 мг/кг каждые 8 ч.

Пожилым пациентам не требуется коррекции дозы.

При **нарушениях функции почек взрослым и детям с массой тела более 40 кг** препарат назначают в следующих дозах.

Клиренс креатинина	Режим дозирования
>60 мл/мин	3 г каждые 4 ч
30-60 мл/мин	2 г каждые 4 ч или 3 г каждые 8 ч
10-30 мл/мин	2 г каждые 8 ч или 3 г каждые 12 ч
<10 мл/мин	1 г каждые 6 ч или 2 г каждые 12 ч или 3 г каждые 24 ч
<10 мл/мин (при сопутствующем нарушении функции печени)	1 г каждые 12 ч или 2 г каждые 24 ч
пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе	1 г каждые 6 ч или 2 г каждые 12 ч или 3 г каждые 24 ч
пациенты, находящиеся на гемодиализе	1 г каждые 6 ч или 2 г каждые 12 ч или 3 г каждые 24 ч, добавляя 3 г каждый раз после проведения диализа

При **нарушениях функции почек детям с массой тела менее 40 кг** препарат назначают в следующих дозах.

Клиренс креатинина	Режим дозирования
>30 мл/мин	75 мг/кг каждые 8 ч
10-30 мл/мин	37.5 мг/кг каждые 8 ч
<10 мл/мин	37.5 мг/кг каждые 12 ч

Нет точных данных для рекомендаций режима дозирования у **недоношенных новорожденных с нарушением функции почек**.

Нет точных данных для рекомендаций режима дозирования при **нарушениях функции печени**.

Правила приготовления и введения растворов

Для приготовления раствора для **в/в капельной инфузии** в качестве растворителя рекомендуется применять воду для инъекций или раствор декстрозы (глюкозы) для в/в инфузий не более 5%. Стерильный порошок во флаконах 1.6 г или 3.2 г перед разведением в емкостях для инфузии растворяют приблизительно в 10 мл растворителя. После этого рекомендуется применять следующие объемы растворителей.

Кол-во препарата во флаконе	Вода для инъекций	Р-р декстрозы (глюкозы) для в/в инфузий не более 5%
1.6 г	50 мл	100 мл
3.2 г	100 мл	100-150 мл

Каждую дозу Тиментина вводят в/в капельно в течение 30-40 мин. Не рекомендуется введение в течение более длительного времени, т.к. это может привести к субтерапевтическим концентрациям препарата, при которых снижается его эффективность.

Для приготовления раствора для **в/в струйной инъекции** стерильный порошок растворяют в 10 мл (флакон 1.6 г) или 20 мл (флакон 3.2 г) воды для инъекций. Раствор вводят медленно струйно в течение 3-4 мин. Тиментин можно вводить непосредственно в вену или через капельницу.

При растворении Тиментина выделяется тепло. Приготовленный раствор обычно имеет светло-соломенный цвет.

Неизрасходованный после введения раствор в любом количестве дальнейшему использованию не подлежит.

Инфузионный раствор рекомендуется готовить непосредственно перед применением, тем не менее следующие инфузионные растворы Тиментина сохраняют стабильность при 25°C в течение приведенных ниже периодов времени:

Растворитель	Период стабильности
вода для инъекций	24 ч
раствор декстрозы (глюкозы) для в/в инфузий (5%)	12 ч
растворы для в/в инфузий натрия хлорида (0.18%) и глюкозы (4%)	24 ч
раствор натрия хлорида для в/в инфузий (0.9%)	24 ч
декстран 40 для в/в инфузий (10%) в растворе декстрозы	6 ч

(глюкозы) для в/в инфузий (5%)	
декстран 40 для в/в инфузий (10%) в растворе натрия хлорида для в/в инфузий (0.9%)	24 ч
раствор декстрозы (глюкозы) для в/в инфузий (10%)	6 ч
раствор сорбитола для в/в инфузий (30%)	6 ч
раствор натрия лактата для в/в инфузий (М/6)	12 ч
комбинированный раствор натрия лактата для в/в инфузий (раствор лактата Рингера, раствор Хартманна)	12 ч

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея; в очень редких случаях - псевдомембранозный колит.

Со стороны гепатобилиарной системы: умеренное повышение АСТ и/или АЛТ у пациентов, получавших антибиотики ампициллинового ряда; очень редко - гепатит и холестатическая желтуха. Эти явления также наблюдались при применении других антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Со стороны ЦНС: редко - судороги (у пациентов с нарушением функции почек и при назначении высоких доз препарата).

Со стороны системы кроветворения: редко - тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия, снижение уровня гемоглобина.

Со стороны свертывающей системы крови: редко - удлинение протромбинового времени и времени кровотечения. Возможно усиление кровотечения.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, анафилактические реакции; очень редко - буллезные реакции (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).

При появлении любых реакций гиперчувствительности применение Тиментина следует прекратить.

Местные реакции: боль, чувство жжения, покраснение и уплотнение в месте инъекции и тромбофлебит при в/в введении.

Прочие: редко - гипокалиемия.

Передозировка:

Симптомы: тошнота, рвота, диарея. Также возможно развитие дисбаланса объема жидкости и электролитов. При передозировке у некоторых пациентов может развиться повышенная нейромышечная возбудимость и судорожные приступы.

Лечение: при развитии клинической картины передозировки препарата показано проведение симптоматической терапии. В случае передозировки тикарциллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

Применение при беременности и кормлении грудью:

В *исследованиях на животных* не было обнаружено тератогенного действия препарата. Существуют ограниченные данные о его применении при беременности. Решение о назначении препарата при беременности должно приниматься с особой осторожностью. В связи с этим при назначении Тиментина беременным женщинам врач должен тщательно взвесить потенциальную пользу и потенциальный риск, связанные с применением данного препарата.

Тиментин можно назначать в период кормления грудью, но, принимая во внимание, что следовые количества препарата попадают в грудное молоко, следует учитывать риск развития сенсибилизации у новорожденного.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Не рекомендуется сочетанное применение с пробенецидом. Пробенецид снижает канальцевую секрецию тикарциллина. Одновременное применение с пробенецидом приводит к замедлению выведения тикарциллина, однако не влияет на выведение клавулановой кислоты.

Тиментин проявляет синергизм с аминогликозидами в отношении ряда микроорганизмов, в т.ч. синегнойной палочки.

В связи с этим рекомендуется назначать Тиментин в сочетании с аминогликозидами для лечения угрожающих жизни инфекций, особенно больным с нарушением иммунитета. В этом случае указанные препараты вводят по отдельности в рекомендованных дозах.

Клавулановая кислота, может вызвать неспецифическое связывание IgG и альбумина с мембранами эритроцитов, что приводит к ложноположительным результатам пробы Кумбса.

Как и другие антибиотики, тикарциллин может изменять состав кишечной микрофлоры, что приводит к низкой реабсорбции эстрогена и, как следствие, снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов.

Фармацевтическое взаимодействие

При сочетанием применении Тиментина с аминогликозидами антибиотики не должны смешиваться в одном шприце, контейнерах или системах для в/в инфузий, т.к. это может привести к снижению активности аминогликозидов.

Тиментин недостаточно стабилен в инфузионных жидкостях, содержащих бикарбонат.

Не рекомендуется смешивать Тиментин с препаратами крови и другими протеиноподобными жидкостями, такими как гидролизаты белка, а также с в/в липидными эмульсиями.

Особые указания и меры предосторожности:

В связи с тем, что серьезные, в отдельных случаях летальные, реакции повышенной чувствительности (в т.ч. и анафилактические реакции) отмечались у пациентов, ранее получавших бета-лактамные антибиотики, необходимо перед назначением Тиментина точно установить отсутствие в анамнезе подобных реакций. В случае возникновения аллергических реакций следует прекратить применение препарата и провести поддерживающую терапию, развитие анафилактических реакций требует проведения неотложных мероприятий согласно принятым схемам.

Несмотря на то, что Тиментин обладает низкой токсичностью, свойственной антибиотикам пенициллинового ряда, при проведении длительной терапии рекомендуется периодически оценивать функции почек, печени и гемопоэза.

Усиление кровотечений отмечалось у пациентов, получавших бета-лактамные антибиотики. Подобные реакции, возможно, связаны с нарушением свертывания, агрегации тромбоцитов и удлинением протромбинового времени (преимущественно у пациентов с почечной недостаточностью). При развитии кровотечения следует отменить препарат и провести соответствующие терапевтические мероприятия.

При назначении Тиментина больным, находящимся на бессолевой диете, необходимо учитывать содержание натрия в составе препарата.

Длительное применение препарата может привести к росту нечувствительных штаммов возбудителя.

При лечении смешанных инфекций, вызванных штаммами, чувствительными к тикарциллину (в т.ч. продуцирующими β-лактамазу), не требуется дополнительного назначения других антибиотиков.

С целью обеспечения адекватной терапии необходимо проводить соответствующие тесты на чувствительность возбудителя к антибиотику. Но, учитывая широкий спектр бактерицидной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов, комбинация тикарциллина и клавулановой кислоты применяется в качестве терапии первой линии для лечения смешанных инфекций до того момента, пока возбудитель не будет определен. Была показана эффективность комбинации тикарциллина и клавулановой кислоты, назначаемой в качестве монотерапии некоторых тяжелых инфекций, для лечения которых обычно применяются комбинации антибиотиков. Результаты тестов in vitro показали синергическое действие аминогликозидов и комбинации тикарциллина с клавулановой кислотой в отношении определенных штаммов Pseudomonas aeruginosa, что предполагает эффективность подобной комбинированной терапии (особенно в отношении пациентов с ослабленным иммунитетом). В этом случае оба препарата должны назначаться в рекомендованных терапевтических дозах. После получения результатов тестов на чувствительность терапия, при необходимости, должна быть скорректирована.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Timentin