

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ТИГЕЦИКЛИН

Название лекарственного средства: Тигециклин 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Общая характеристика

Международное непатентованное название: Тигециклин (Tigecycline)

Описание: лиофилизированная масса или лиофилизированный порошок оранжевого цвета.

Состав лекарственного средства

1 флакон содержит:

Действующее вещество: тигециклин – 50 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг; хлористоводородная кислота для регулирования pH до 4,5 – 5,5.

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Код классификации лекарственного средства и название фармакотерапевтической группы: J01AA12. Антибактериальные средства для системного применения. Тетрациклины.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Антибиотик тигециклин принадлежит к классу глицилциклинов, структурно сходному с тетрациклинами. Ингибирует трансляцию белка у бактерий за счет связывания с 30S-субъединицей рибосомы и блокирования проникновения молекул аминоацил-tРНК на А-сайт рибосомы, что препятствует включению аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи.

Считается, что тигециклин обладает бактериостатическими свойствами. При 4-кратной минимальной подавляющей концентрации (МПК) тигециклина наблюдалось уменьшение на два порядка числа колоний *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Бактерицидное действие тигециклина отмечено в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*.

Механизм развития устойчивости

Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение. Была продемонстрирована перекрестная резистентность между тигециклин и миноциклин резистентными изолятами в группе *Enterobacteriaceae*, опосредованная эффлюксными насосами, обеспечивающими множественную лекарственную устойчивость. Отсутствует перекрестная резистентность, обоснованная мишенью действия, между тигециклином и большинством классов антибиотиков.

Тигециклин подвергается воздействию хромосомальных эффлюксных насосов *Protaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*. В целом, микроорганизмы, принадлежащие к семейству *Proteaceae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. и *Morganella* spp.), менее чувствительны к тигециклину, чем другие представители *Enterobacteriaceae*. Пониженная чувствительность представителей обеих групп к тигециклину обусловлена сверхэкспрессией гена неспецифичного активного выведения AcrAB. Описана пониженная чувствительность к тигециклину и *Acinetobacter baumannii*.

Контрольные значения МПК

Ниже перечислены контрольные значения МПК, установленные Европейской рабочей группой по тестированию чувствительности к антибиотикам EUCAST, версия 10.0, 2020 <http://www.eucast.org> :

Staphylococcus spp. $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л (S – чувствительные, R- резистентные)

Streptococcus группы A, B, C и D $S \leq 0,125$ мг/л и $R > 0,125$ мг/л

Enterococcus spp. (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) $S \leq 0,25$ мг/л и $R > 0,25$ мг/л

Enterobacteriaceae (*Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*) $S \leq 0,5^{\wedge}$ мг/л и $R > 0,5^{\wedge}$ мг/л.

(\wedge) Активность тигециклина в отношении других *Enterobacteriaceae* различается: от недостаточной в отношении *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., до вариабельной в отношении других видов.

Тигециклин доказал свою клиническую эффективность в отношении анаэробных бактерий при лечении полимикробных интраабдоминальных инфекций, независимо от показателей МПК, фармакокинетических/фармакодинамических параметров. Поэтому МПК для чувствительности не приводятся. Следует отметить широкий диапазон распределения МПК тигециклина для микроорганизмов, принадлежащих к родам *Bacteroides* и *Clostridium*, значения которых могут превышать 2 мг/л.

Имеются ограниченные данные о клинической эффективности тигециклина в отношении энтерококков. Тем не менее, в клинических исследованиях было показано, что полимикробные интраабдоминальные инфекции отвечают на лечение тигециклином.

Чувствительность

Распространенность приобретенной устойчивости у отдельных видов бактерий может варьировать в зависимости от времени и географического положения.

Чувствительность микроорганизмов к тигециклину

Грам-положительные аэробы:

Enterococcus spp.^o

*Staphylococcus aureus** (включая метициллин-чувствительные и резистентные штаммы)

Staphylococcus epidermidis (включая метициллин-чувствительные и резистентные штаммы)

Staphylococcus haemolyticus

*Streptococcus agalactiae**

Группа *Streptococcus anginosus** (включая *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*)

*Streptococcus pyogenes**

*Streptococcus pneumoniae** (пенициллин- чувствительные штаммы)

Группа *Streptococci viridans*

Грам-отрицательные аэробы:

Aeromonas hydrophilia

*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

*Escherichia coli**

*Haemophilus influenzae**

Haemophilus parainfluenzae

*Klebsiella oxytoca**

*Legionella pneumophila**

Анаэробы

Clostridium perfringens[◊]*

Peptostreptococcus spp. [◊]

Peptostreptococcus micros. [◊]*

Prevotella spp.

Виды, у которых возможно развитие приобретенной устойчивости

Грам-отрицательные аэробы

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Klebsiella pneumoniae**

Morganella morganii

Providencia spp.

Proteus spp.

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробы:

Bacterioides fragilis group[◊]

Микроорганизмы, обладающие природной устойчивостью

Грам-отрицательные аэробы:

Pseudomonas aeruginosa

* виды, по отношению к которым в клинических исследованиях продемонстрирована удовлетворительная активность

[◊] см. выше раздел «Контрольные значения МПК».

Электрофизиология сердца

В рандомизированном с плацебо и активным контролем клиническом исследовании, с участием 46 здоровых добровольцев, не было отмечено значительного влияния однократной внутривенной дозы тигециклина 50 или 200 мг на интервал QTc.

Фармакокинетика

Всасывание

Поскольку тигециклин вводят внутривенно, он характеризуется 100 % биодоступностью.

Распределение

При концентрациях от 0,1 до 1,0 мкг/мл связывание тигециклина с белками плазмы *in vitro* варьирует приблизительно от 71 % до 89 %. В фармакокинетических исследованиях у животных и людей показано, что тигециклин быстро распределяется в тканях. В организме человека равновесный объем распределения тигециклина, составил от 500 до 700 л (7-9 л/кг), что подтверждает экстенсивное распределение тигециклина за пределами плазмы и накопление его в тканях. Данные о способности тигециклина проникать через гематоэнцефалический барьер в организме человека отсутствуют. Равновесная максимальная концентрация (C_{ssmax}) тигециклина в сыворотке составила 866 ± 233 нг/мл при 30-минутных инфузиях и 634 ± 97 нг/мл при 60-минутных инфузиях. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC)_{0-12ч} составила 2349 ± 850 нг•час/мл.

Метаболизм

В среднем, менее 20 % тигециклина подвергается метаболизму. Основным веществом, обнаруженным в моче и кале, был неизмененный тигециклин, однако были обнаружены также глюкуронид, N-ацетильный метаболит и эпимер тигециклина. Тигециклин не подавляет метаболизм, опосредованный следующими шестью изоформами цитохрома P 450(CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Тигециклин не показывает НАДФ зависимость в подавлении CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, из чего можно заключить отсутствие необратимого ингибитора этих изоферментов.

Выведение

Отмечено, что 59 % назначенной дозы выводится через кишечник (при этом большая часть неизмененного тигециклина поступает в желчь), а 33 % выводится почками. Дополнительные пути выведения – глюкуронидация и экскреция неизмененного тигециклина почками.

Общий клиренс тигециклина после внутривенной инфузии составляет 24 л/час. На почечный клиренс приходится приблизительно 13 % от общего клиренса. Тигециклин характеризуется полиэкспоненциальным выведением из сыворотки, средний терминальный период полувыведения из сыворотки после назначения повторных доз составляет 42 часа, однако наблюдаются значительные индивидуальные различия.

В исследованиях *in vitro* с использованием клеточной линии с гиперпродукцией Р-гликопротеина было установлено, что тигециклин является субстратом Р-гликопротеина. Возможный вклад транспорта, опосредованного Р-гликопротеином, в действие тигециклина неизвестен.

Особые категории пациентов

Нарушение функции печени

У пациентов с легкими нарушениями функции печени фармакокинетический профиль однократной дозы тигециклина не изменяется. Однако у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями функции печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) общий клиренс тигециклина был снижен на 25 % и 55 %, а период полувыведения увеличен на 23 % и 43 %, соответственно.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) фармакокинетический профиль однократной дозы тигециклина не изменялся, в том числе и на фоне гемодиализа. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью AUC была на 30 % больше, чем у субъектов с нормальной почечной функцией.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика тигециклина у пожилых, в целом, не отличалась от других возрастных групп.

Пол

Клинически значимые различия клиренса тигециклина у мужчин и женщин не установлены.

Раса

Клиренс тигециклина не зависит от расы.

Масса тела

Клиренс, в том числе нормализованный по массе тела, и AUC заметно не различались у пациентов с разной массой тела, в том числе, ≥ 125 кг. У пациентов с массой тела ≥ 125 кг величина AUC была на 25 % ниже. Данные о пациентах с массой тела ≥ 140 кг отсутствуют.

Показания к применению

Взрослые

- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
- Осложненные интраабдоминальные инфекции
- Внебольничная пневмония.

Не применяется для лечения синдрома диабетической стопы, госпитальной пневмонии, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких.

Дети с 8 лет

- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей. Не применяется для лечения синдрома диабетической стопы.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции.

Тигециклин показан к применению в случаях, когда альтернативные антибиотики не подходят.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

Способ применения и режим дозирования

Внутривенно, капельно в течение 30-60 минут (см. «Инструкция по приготовлению раствора и введению лекарственного средства»).

Начальная доза для взрослых составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 часов.

Курс лечения:

- при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей (оИКМТ), а также осложненных интраабдоминальных инфекциях (оИАИ) – 5-14 дней;

– при внебольничной пневмонии – 7-14 дней.

Продолжительность лечения определяется тяжестью и локализацией инфекции, а также клиническим ответом пациента на лечение.

Печеночная недостаточность

Пациентам с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется коррекция дозы.

У пациентов (включая детей) с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) следует снизить дозу лекарственного средства на 50 %. Начальная доза тигециклина для взрослых должна составлять 100 мг, а в последующем лекарственное средство применяют по 25 мг каждые 12 часов. При применении тигециклина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность и контролировать реакцию пациентов на лечение.

Почечная недостаточность

Пациентам с почечной недостаточностью и пациентам, находящимся на гемодиализе, не требуется коррекции дозы.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется.

Применение у детей

Эффективность и безопасность у детей до 8 лет не установлена. Тигециклин применяют у детей в возрасте 8 лет и старше после консультации со специалистом, обладающим большим опытом лечения инфекционных заболеваний.

Доза для детей в возрасте 8-11 лет составляет 1,2 мг/кг каждые 12 часов. Максимальная доза 50 мг тигециклина каждые 12 часов.

Доза для детей в возрасте 12-17 лет составляет 50 мг тигециклина каждые 12 часов.

Детям Тигециклин предпочтительно вводить в течение более чем 60-минутной инфузии.

Инструкция по приготовлению раствора и введению лекарственного средства

Приготовление

Перед применением следует восстановить содержимое каждого флакона тигециклина с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы для инъекций или раствора Рингера лактата в количестве 5,3 мл для получения раствора с концентрацией тигециклина 10 мг/мл. (Примечание: 5 мл восстановленного раствора содержат 50 мг тигециклина, каждый флакон содержит избыток лекарственного средства 6 %). Флакон осторожно вращают до полного растворения лекарственного средства. 5 мл раствора переносят в пакет/флакон с раствором для инфузий емкостью 100 мл (для дозы 100 мг необходимо взять раствор из 2 флаконов, для дозы 50 мг – из одного флакона). Максимальная концентрация конечного раствора для внутривенной инфузии не должна превышать 1 мг/мл.

Цвет восстановленного раствора должен быть желтым или оранжевым. Если раствор имеет другой цвет или в нем определяются видимые включения, его использование не допускается.

Хранение

После восстановления и разведения раствор тигециклина, приготовленный с использованием 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций, 5 % раствора глюкозы для инъекций и раствора Рингера лактата 0,9 % остается стабильным при комнатной температуре (не выше 25 °С) до 24 часов (до 6 часов во флаконе – восстановленный – и оставшееся время в пакете/флаконе для внутривенной инфузии – разведенный). Если условия хранения превышают 25 °С после восстановления, раствор тигециклина следует использовать немедленно.

Раствор тигециклина, разведенный с использованием 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций или 5 % декстрозой для инъекций, остается стабильным при хранении в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С в течение 48 часов после немедленного переноса восстановленного раствора в пакет/флакон для внутривенной инфузии.

Введение

Тигециклин вводится внутривенно через отдельную инфузионную систему или через Т-образный катетер. Если внутривенный катетер используется для последовательного введения нескольких лекарственных средств, его необходимо промыть перед инфузией тигециклина с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы для инъекций. При проведении инфузии следует учитывать совместимость тигециклина и других средств, вводимых через один катетер (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные виды взаимодействия»).

Побочное действие

Наиболее часто наблюдаются тошнота (29,9 %) и рвота (19,9 %), которые обычно возникают в начале лечения (в первый или второй день лечения) и, в большинстве случаев, имеют легкое или среднетяжелое течение. Причиной прекращения терапии тигециклином чаще всего являлись тошнота (1,6 %) и рвота (1,3 %). Нежелательные реакции, которые могут возникать, классифицированы по системно-органным классам и частоте, указанной как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: часто – сепсис, септический шок, пневмония, абсцесс, инфекции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), увеличение протромбинового времени (ПВ), анемия, тромбоцитопения; нечасто – тромбоцитопения, увеличение международного нормализованного отношения (МНО), частота неизвестна – гипофибриногенемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактические/анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипогликемия, гипопроteinемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – извращение вкуса.

Нарушения со стороны сосудов: часто – флебит; нечасто – тромбоз флебит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота,

диарея; *часто* – боль в животе, диспепсия, анорексия; *нечасто* – острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *часто* – повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови*, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови*, гипербилирубинемия; *нечасто* – желтуха; поражения печени в основном, по типу холестаза; *частота неизвестна* – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *часто* – зуд, сыпь; *частота неизвестна* – тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: *нечасто* – вагинальный кандидоз, вагинит, лейкорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения: *часто* – астения, замедленное заживление ран, реакции в месте введения; *нечасто* – воспаление в месте инъекции, боль, отек и флебит в месте инъекции.

Лабораторные и инструментальные исследования: *часто* – повышение азота мочевины крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности амилазы в плазме крови; *нечасто* – повышение креатинина в крови, гипокальциемия, гипонатриемия.

Описание отдельных нежелательных реакций

Эффект, обусловленный классом антибиотика

Псевдомембранозный колит, степень тяжести которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Рост нечувствительных организмов, в том числе грибов.

Эффекты класса тетрациклинов

Антибиотики класса глицилциклина структурно сходны с антибиотиками класса тетрациклина.

Характерные для класса нежелательные реакции могут включать светочувствительность, псевдоопухоловое поражение головного мозга, панкреатит и антианаболическое действие, приводящее к увеличению азота мочевины крови, азотемии, ацидозу и гиперфосфатемии, перманентное обесцвечивание зубов, если используется в период развития зубов.

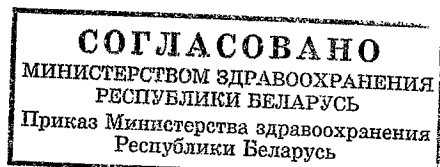
В клинических исследованиях III и IV фазы при применении у пациентов с оИКМТ и оИАИ серьезные побочные реакции, связанные с инфекцией, чаще регистрировались у субъектов, получавших тигециклин (7,1 %) по сравнению с препаратами сравнения (5,3 %).

Существенные различия в частоте сепсиса/септического шока наблюдались при применении тигециклина (2,2 %) по сравнению с препаратами сравнения (1,1 %). Нарушения АСТ и АЛТ у пациентов, получавших тигециклин, чаще отмечались в период после отмены терапии, чем у пациентов, получавших лечение препаратом сравнения, что происходило чаще во время лечения.

Во всех исследованиях III и IV фазы (при оИКМТ и оИАИ) смерть наступила у 2,4 % (54/2216) пациентов, получавших тигециклин и 1,7 % (37/2206) пациентов, получавших активные препараты сравнения.

Дети

Данные применения тигециклина у детей ограничены двумя фармакокинетическими исследованиями и одним открытым клиническим исследованием на небольшой группе детей. Новых или неожиданных данных по безопасности тигециклина в этих исследованиях не было выявлено.



В открытом фармакокинетическом исследовании с однократной эскалацией дозы безопасность тигециклина исследовалась на 25 пациентах детского возраста (от 8 до 16 лет), которые недавно перенесли инфекционное заболевание. Профиль нежелательных реакций у детей был в целом схож с таковым у взрослых.

Безопасность тигециклина была так же исследована у 58 пациентов детского возраста (8-11 лет), с оИКМТ (15 пациентов), оИАИ (24 пациента) или внебольничной пневмонией (19 пациентов). Профиль нежелательных реакций у этих 58 пациентов был таким же, как и у взрослых, за исключением тошноты (48,3 %), рвоты (46,6 %) и повышения уровня липазы в плазме крови (6,9 %), которые отмечались у детей чаще, чем у взрослых.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга профиля безопасности.

В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе не указанных в инструкции по медицинскому применению, пациентам следует обратиться к врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» www.rceth.by.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов лекарственного средства или к антибиотикам класса тетрациклинов.

Передозировка

Не описана. Внутривенное введение тигециклина здоровым добровольцам в дозе 300 мг при 60-минутной продолжительности введения приводило к учащению тошноты и рвоты. Гемодиализ не обеспечивает удаления тигециклина.

Меры предосторожности

Чтобы уменьшить развитие резистентности и обеспечить эффективность терапии, необходимо использовать тигециклин только для лечения инфекционных заболеваний, вызванных микроорганизмами, чувствительными к нему.

Для выбора и коррекции антибактериальной терапии по возможности следует проводить микробиологическую идентификацию возбудителя и определять его чувствительность к тигециклину. При отсутствии такой информации эмпирическому выбору антибактериальной терапии могут способствовать локальные эпидемиологические данные и модели чувствительности. Тигециклин может использоваться для эмпирической антибактериальной монотерапии до получения результатов микробиологических тестов.

По результатам мета-анализа клинических исследований (в том числе по незарегистрированным показаниям синдром диабетической стопы, нозокомиальная пневмония, а также при наличии резистентных патогенов) было отмечено численное увеличение частоты смертности в группе пациентов, получавших тигециклин, по сравнению с группой сравнения. Причины этого остаются неизвестными. Тигециклин должен применяться только в случаях отсутствия альтернативной терапии.

Суперинфекция

В клинических исследованиях с участием пациентов с оИАИ нарушение заживления хирургических ран было связано с суперинфекцией. Пациент, у которого нарушается заживление раны, должен находиться под контролем для выявления суперинфекции. Исходы у пациентов с развившейся суперинфекцией, в частности нозокомиальной пневмонией, по-видимому, ассоциированы с худшими результатами.

При диагностике суперинфекции следует принять надлежащие меры. Если после начала терапии тигециклином определяется иной очаг инфекции, отличный от оИКМТ и оИАИ, следует рассмотреть вопрос об альтернативной антибактериальной терапии, эффективной при лечении специфического типа присутствующей инфекции.

Анафилаксия

Анафилактические/анафилактоидные реакции, в том числе анафилактический шок, отмечаются при применении практически всех антибактериальных средств, включая тигециклин.

Печеночная недостаточность

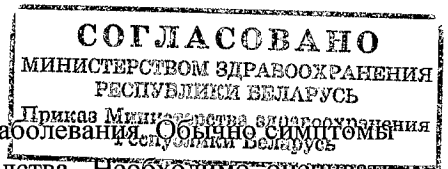
Сообщалось о случаях поражения печени, преимущественно с картиной холестаза у пациентов, получающих лечение тигециклином, включая некоторые случаи печеночной недостаточности с летальным исходом. Пациенты, у которых на фоне лечения тигециклином отмечаются изменения результатов печеночных тестов, должны наблюдаться для своевременного выявления признаков нарушений функции печени и оценки соотношения пользы и риска продолжения терапии тигециклином. Нежелательные реакции могут развиваться уже после того, как терапия была завершена. Хотя печеночная недостаточность может возникнуть у пациентов, получавших тигециклин из-за основного заболевания или приема сопутствующих лекарственных средств, следует оценивать возможный вклад тигециклина в развитие печеночной недостаточности.

Антибиотики класса тетрациклинов

Антибиотики, принадлежащие к классу глицилциклинов, имеют структурное сходство с антибиотиками класса тетрациклинов. Тигециклин может вызывать неблагоприятные реакции, сходные с неблагоприятными реакциями на антибиотики класса тетрациклинов. Такими реакциями могут быть повышенная светочувствительность, внутричерепная гипертензия, панкреатит и антианаболическое действие, приводящее к повышению содержания азота мочевины крови, азотемии, ацидозу и гипофосфатемии. Применение тигециклина у пациентов с известной повышенной чувствительностью к антибиотикам тетрациклинового ряда противопоказано.

Панкреатит

Имеются сообщения о развитии острого панкреатита на фоне применения тигециклина, в некоторых случаях с летальным исходом (категория частоты – нечасто). Необходимо проявлять осторожность при применении тигециклина у пациентов с подозрением на острый панкреатит (клинические симптомы или соответствующие изменения лабораторных показателей). Большинство зарегистрированных случаев развились после, по крайней мере, одной недели лечения. Известно о случаях развития острого панкреатита у



пациентов, не имевших факторов риска развития данного заболевания. Обычно симптомы панкреатита исчезают после отмены лекарственного средства. Необходимо оценивать целесообразность отмены тигециклина у пациентов с симптомами панкреатита.

Основные заболевания

Опыт применения тигециклина для лечения инфекций у пациентов с тяжелым течением имеющихся основных заболеваний ограничен. В клинические исследования включалось небольшое количество пациентов с такими заболеваниями, как сахарный диабет (25,8 %), заболевания периферических сосудов (10,4 %), внутривенное злоупотребление психоактивными веществами (4,0 %) и ВИЧ-положительными инфекциями (1,2 %). Имеется также ограниченный опыт лечения пациентов с бактериемией (3,4 %). Поэтому при лечении таких пациентов рекомендуется соблюдать осторожность. Результаты исследования у пациентов с диабетической стопой показали, что у них тигециклин оказался менее эффективным, чем средства сравнения, и не рекомендуется для применения у этой категории пациентов. В клинических испытаниях при оИАИ наиболее распространенным типом инфекции у пациентов, получавших тигециклин, был осложненный аппендицит (50,3 %), к менее частым относились осложненный холецистит (9,6 %), перфорация кишечника (9,6 %), внутрибрюшной абсцесс (8,7 %), перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (8,3 %), перитонит (6,2 %) и осложненный дивертикулит (6,0 %). Из этих пациентов 77,8 % имели хирургически очевидный перитонит. Было ограниченное количество пациентов с тяжелым основным заболеванием, проводящим к ослаблению иммунитета.

Эффективность и безопасность тигециклина у пациентов с госпитальной пневмонией не была подтверждена результатами клинических исследований.

Применение тигециклина, как любого другого антибиотика, может способствовать избыточному росту невосприимчивых микроорганизмов, включая грибы. Во время лечения тигециклином пациенты должны находиться под пристальным контролем.

Псевдомембранозный колит различной степени тяжести отмечают при приеме практически всех антибактериальных средств, включая тигециклин. Необходимо учитывать возможность такого диагноза в случае возникновения диареи во время или после завершения лечения. При подозрении на диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, или подтверждении данного диагноза, может потребоваться прекращение использования антибиотиков, кроме тех, что назначены для лечения инфекции, вызванной *Clostridium difficile*.

При назначении тигециклина пациентам с оИАИ вследствие прободения кишечника, или пациентам с начинающимся сепсисом или септическим шоком, следует обязательно рассмотреть целесообразность применения комбинированной антибактериальной терапии. Влияние холестаза на фармакокинетику тигециклина не установлено. Экскреция с желчью составляет приблизительно 50 % от общей экскреции тигециклина. Поэтому пациенты с холестазом должны находиться под наблюдением врача.

Применение тигециклина в период формирования зубов может привести к перманентному изменению цвета зубов на желтый, серый, коричневый.

Применение у детей

Данные применения тигециклина у детей ограничены. Поэтому применение тигециклина у детей должно ограничиваться ситуациями, когда недоступна альтернативная антибактериальная терапия.

Тошнота и рвота являются самыми распространенными нежелательными реакциями у детей и подростков. Следует особое внимание уделить риску дегидратации.

Тигециклин детям предпочтительно вводить в течение более чем 60-минутной инфузии. Боль в области живота часто отмечается как у детей, так и у взрослых. Следует учитывать, что боль в области живота может указывать на панкреатит. В случае развития панкреатита терапия тигециклином должна быть прекращена. До начала терапии тигециклином, а также регулярно во время терапии следует контролировать функциональные пробы печени, показатели системы свертывания крови, гематологические показатели, концентрацию амилазы и липазы.

Тигециклин не следует применять у детей в возрасте младше 8 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности тигециклина у данной группы, а также ввиду изменения окраски зубов (см. разделы «Способ применения и режим дозирования» и «Побочное действие»).

Коагулопатия

Тигециклин может продлевать как протромбиновое время (ПВ), так и активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ). Кроме того, при применении тигециклина сообщалось о гипофибриногемии. Следовательно, параметры свертывания крови, такие как ПВ или другой подходящий антикоагулянтный тест, включая фибриноген крови, следует контролировать до начала лечения тигециклином и регулярно во время лечения. Особая осторожность рекомендуется у тяжелобольных пациентов, а также у пациентов, получающих антикоагулянты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные виды взаимодействия»).

Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении тигециклина у беременных отсутствуют или ограничены. В исследованиях на животных продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Также как антибиотики группы тетрациклина, тигециклин может вызывать появление обесцвечивания зубов и дефектов эмали, задержку окостенения у плода, внутриутробно подвергнувшегося воздействию тигециклина во второй половине беременности, и у детей в возрасте до 8 лет. В период беременности применение тигециклина допустимо лишь в случае крайней необходимости, когда польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, поступает ли тигециклин в грудное молоко у человека. Фармакодинамические/токсикологические исследования у животных показали экскрецию метаболитов тигециклина в молоко. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Опыта применения тигециклина в период родов нет.

При решении вопроса о применении тигециклина следует либо прекратить грудное вскармливание, либо прекратить/воздержаться от терапии тигециклином с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

При введении доз, в 4,7 раза превышающих суточную дозу для человека (на основе AUC - площади под кривой), тигециклин не влиял на спаривание или фертильность у крыс и не оказывал воздействия на яичники или эстральный цикл у самок крыс.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния тигециклина на способность к управлению транспортом и работе с механизмами не проводились. Пациенты, получающие тигециклин, могут испытывать головокружение, которое может повлиять на способность к вождению и использованию механизмов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные виды взаимодействия Совместимость/несовместимость с лекарственными средствами и растворителями при одновременном введении

Совместимость

Тигециклин совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы для инъекций или раствором Рингера лактата. Имеется информация о совместимости при введении через Т-образный катетер оригинального препарата тигециклина, растворенного в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы для инъекций, с амикацином, добутамином, допамином, гентамицином, галоперидолом, лидокаином, метоклопрамидом, морфином, норэпинефрином, пиперациллином/тазобактамом (лекарственная форма, содержащая этилендиаминтетраацетат - ЭДТА), калия хлоридом, пропופолом, ранитидином, теофиллином и тобрамицином. Собственные исследования не проводились, поэтому не рекомендуется вводить лекарственное средство Тигециклин одновременно с другими лекарственными средствами.

Несовместимость

Следующие активные вещества не следует вводить одновременно с тигециклином через один и тот же Y-образный порт: амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В, диазепам, эзомепразол, омепразол и внутривенные растворы, которые могут привести к повышению рН выше 7.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Варфарин

При сопутствующем применении тигециклина и варфарина (однократной дозы 25 мг) наблюдается снижение клиренса R-варфарина и S-варфарина на 40 % и 23 %, и повышение AUC варфарина на 68 % и 29 %, соответственно. Механизм такого взаимодействия до настоящего времени не установлен. Поскольку тигециклин может удлинять как ПВ/МНО, так и АЧТВ, при применении тигециклина одновременно с антикоагулянтами необходимо внимательно следить за результатами соответствующих коагуляционных проб. Варфарин не изменяет фармакокинетический профиль тигециклина.

Ингибиторы или индукторы изоферментов системы цитохрома P450

Тигециклин не подвергается метаболизму посредством изоферментов системы цитохрома

P450. Поэтому ожидается, что активные вещества, подавляющие или индуцирующие активность изоферментов системы цитохрома P450, не будут изменять клиренс тигециклина. В свою очередь тигециклин вряд ли окажет влияние на метаболизм указанных групп лекарственных соединений.

Исследования *in vitro* показали, что тигециклин не подавляет метаболизм, опосредованный следующими шестью изоферментами цитохрома CYP: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Дигоксин

Тигециклин в рекомендуемой дозе не влияет на скорость и степень всасывания или клиренс дигоксина (0,5 мг с последующим назначением в суточной дозе 0,25 мг). Дигоксин не изменяет фармакокинетический профиль тигециклина. Поэтому при применении тигециклина совместно с дигоксином коррекция дозы не требуется.

Другие антибиотики

В исследованиях *in vitro* антагонизм между тигециклином и другими антибиотиками, принадлежащими к часто применяемым классам, не наблюдался.

Ингибиторы или индукторы Р-гликопротеина

Одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина (например, кетоконазола или циклоспорина) или индукторов Р-гликопротеина (например, рифампицина) может повлиять на фармакокинетику тигециклина.

Пероральные контрацептивы

При применении антибиотиков одновременно с пероральными контрацептивами эффективность контрацептивов может снижаться. Пациенту рекомендуется посоветоваться со своим врачом о необходимости использования дополнительного метода контрацепции во время лечения Тигециклином.

Одновременное применение тигециклина и ингибиторов кальциневрина, таких как такролимус или циклоспорин, может привести к увеличению минимальных концентраций ингибиторов кальциневрина в сыворотке крови. Следовательно, во время лечения тигециклином следует контролировать сывороточные концентрации ингибитора кальциневрина, чтобы избежать токсичности препарата.

Срок годности

2 года.

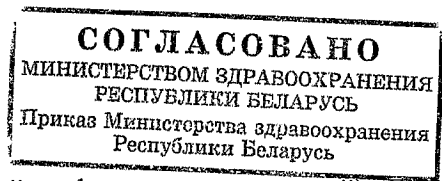
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке производителя для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

Хранение восстановленного раствора

После восстановления и разведения раствор тигециклина, приготовленный с использованием 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций, 5 % раствора глюкозы для инъекций и раствора Рингера лактата 0,9 % остается стабильным при комнатной температуре (не выше 25 °С) до 24 часов (до 6 часов во флаконе – восстановленный – и



оставшееся время в пакете/флаконе для внутривенной инфузии – разведенный). Если условия хранения превышают 25 °С после восстановления, раствор тигециклина следует использовать немедленно.

Раствор тигециклина, разведенный с использованием 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций или 5 % декстрозой для инъекций, остается стабильным при хранении в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С в течение 48 часов после немедленного переноса восстановленного раствора в пакет/флакон для внутривенной инфузии.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

По 50 мг тигециклина в стеклянные флаконы вместимостью 6 мл, 10 мл или 20 мл герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

10 флаконов с лекарственным средством вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с перегородкой для потребительской тары.

Информация о производителе (заявителе):

СООО «НАТИВИТА»

Республика Беларусь, Витебская область, г. п. Бешенковичи, ул. Строителей, 3, 211361

Тел./факс: +375213163164

E-mail: info@nativita.com

Информацию о нежелательных реакциях направлять на электронный адрес: pv@nativita.com