

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ТИГАЦИЛ (TYGACIL)
(ТИГЕЦИКЛИН / TIGECYCLINE)**

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торговое название лекарственного средства: **ТИГАЦИЛ / TYGACIL**
Международное непатентованное название: **ТИГЕЦИКЛИН / TIGECYCLINE**

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Тетрациклины.
Код АТХ: J01AA12.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит:
активное вещество: тигециклин 50 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, хлористоводородная кислота (E507), натрия гидроксид (E524).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

порошок для приготовления раствора для инфузий.

Описание:

Оранжевый порошок или пористая масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

4.1.1. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ОИКМТ)

ТИГАЦИЛ показан для применения у пациентов в возрасте 18 лет и старше для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными к нему штаммами *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (ванкомицин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus agalactiae*, микроорганизмами группы *Streptococcus anginosus* (включает виды *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, и *Bacteroides fragilis*.

4.1.2. Осложненные интраабдоминальные инфекции (ОИАИ)

ТИГАЦИЛ показан для применения у пациентов в возрасте 18 лет и старше для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, вызванных чувствительными к нему штаммами *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (ванкомицин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы), микроорганизмами группы *Streptococcus anginosus* (включает виды *S. anginosus*, *S.*

8641 - 2017

intermedius и *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* и *Peptostreptococcus micros*.

4.1.3. Внебольничная бактериальная пневмония (ВБП)

ТИГАЦИЛ показан для применения у пациентов в возрасте 18 лет и старше для лечения внебольничной бактериальной пневмонии, вызванной чувствительными к нему штаммами *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные штаммы), включая случаи сопутствующей бактериемии, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*.

4.1.4. Ограничения применения

ТИГАЦИЛ не показан для лечения инфекций при синдроме диабетической стопы. При проведении клинического исследования не удалось подтвердить не меньшую эффективность ТИГАЦИЛА для лечения инфекций при синдроме диабетической стопы. ТИГАЦИЛ не показан для лечения госпитальной и пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких. В сравнительном клиническом исследовании у пациентов, получавших ТИГАЦИЛ, наблюдалось повышение смертности и снижение эффективности терапии (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

4.2. Режим дозирования и способ применения

4.2.1. Рекомендованный режим дозирования у взрослых

ТИГАЦИЛ рекомендуется применять в первоначальной дозе 100 мг с последующим применением в дозе 50 мг каждые 12 часов. ТИГАЦИЛ следует вводить путем внутривенной инфузии длительностью около 30–60 минут каждые 12 часов. При осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, а также при осложненных интраабдоминальных инфекциях ТИГАЦИЛ рекомендуется применять в течение от 5 до 14 дней. При внебольничной бактериальной пневмонии ТИГАЦИЛ рекомендуется применять в течение от 7 до 14 дней. Длительность терапии зависит от тяжести заболевания, локализации инфекции, а также клинического и бактериологического ответа пациента.

4.2.2. Режим дозирования у пациентов с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (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) дозу следует уменьшить на 50%. Первоначальная доза ТИГАЦИЛА у взрослых должна составлять 100 мг, а последующую поддерживающую дозу следует снизить до 25 мг каждые 12 часов. Лечение пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд — Пью) необходимо проводить с осторожностью и под контролем клинического ответа (см. разделы 5.3 «Фармакокинетика» и 4.4.15 «Нарушение функции печени»).

4.2.3. Режим дозирования у пациентов детского возраста

Безопасность и эффективность терапевтических режимов, предложенных для применения у пациентов детского возраста, не оценивались в связи с повышением смертности, наблюдавшейся при применении ТИГАЦИЛА у взрослых пациентов. Следует избегать применения ТИГАЦИЛА у пациентов детского возраста, за исключением случаев, когда отсутствуют альтернативные антибактериальные препараты. В этих условиях следующие

рекомендованные дозы предпочтительно должны вводиться в виде 60-минутной внутривенной инфузии:

- дети в возрасте 8–11 лет должны получать по 1,2 мг/кг ТИГАЦИЛА каждые 12 часов внутривенно, но не более 50 мг ТИГАЦИЛА каждые 12 часов;
- дети в возрасте 12–17 лет должны получать по 50 мг ТИГАЦИЛА каждые 12 часов.

Предлагаемые дозы ТИГАЦИЛА для пациентов детского возраста были подобраны на основании данных экспозиции препарата, полученных в фармакокинетических исследованиях, включавших небольшое число пациентов детского возраста (см. разделы 4.4.13 «Применение у пациентов детского возраста» и 5.3 «Фармакокинетика»).

Отсутствуют данные, на основании которых можно было бы предоставить рекомендации по дозированию препарата ТИГАЦИЛ у пациентов детского возраста с нарушением функции печени.

4.2.4. Мониторинг параметров свертываемости крови

Следует провести анализ исходных показателей свертываемости крови, включая фибриноген, и продолжать регулярно контролировать данные показатели во время лечения ТИГАЦИЛОМ (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности»).

4.2.5. Приготовление и введение

Содержимое каждого флакона ТИГАЦИЛА следует разводить с помощью 5,3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, или 5 % раствора декстрозы для инъекций, либо раствора Рингера лактата для инъекций для получения готового раствора с концентрацией тигециклина 10 мг/мл. (Примечание: В каждом флаконе имеется избыток препарата 6 %. Таким образом, 5 мл готового раствора эквивалентно 50 мг лекарственного средства.) Содержимое флакона необходимо осторожно вращать до полного растворения препарата. Для выполнения внутривенной инфузии готовый раствор подлежит переносу и дальнейшему разведению. Из флакона необходимо отобрать 5 мл готового раствора и ввести его в мешок для внутривенных инфузий емкостью 100 мл (для введения дозы 100 мг следует взять готовый раствор из двух флаконов, для введения дозы 50 мг следует взять готовый раствор из одного флакона). Максимальная концентрация препарата в инфузионном мешке не должна превышать 1 мг/мл. Цвет готового раствора должен быть от желтого до оранжевого; если это не так, его использование не допускается. Растворы препаратов для парентерального введения необходимо осматривать на предмет механических включений и изменения окраски (например, приобретения зеленой или черной окраски) до их введения. После разведения ТИГАЦИЛ можно хранить при комнатной температуре (не превышающей 25 °C/77 °F) не более 24 часов (на протяжении не более 6 часов во флаконе и оставшееся время препарат может храниться в инфузионном мешке). Если условия хранения разведенного препарата превышают температуру 25 °C (77 F), тигециклин следует начать вводить немедленно. Как альтернатива, ТИГАЦИЛ при разведении с 0,9 % раствором хлорида натрия для инъекций или с 5 % раствором декстрозы для инъекций можно хранить в холодильнике при температуре 2–8 °C (36–46 °F) до 48 часов с последующим немедленным введением готового раствора в мешок для внутривенной инфузии.

ТИГАЦИЛ можно вводить внутривенно через отдельную инфузионную систему или через Y-образный порт. Если одна и та же инфузионная система используется для последовательного введения различных лекарственных средств, то систему необходимо промывать до и после инфузии ТИГАЦИЛА с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций либо 5 % раствора декстрозы для инъекций, либо раствора Рингера лактата для инъекций. При проведении инфузии препарата следует пользоваться раствором для

инфузий, совместимым с тигециклином и любыми другими лекарственными средствами, которые вводятся через общую систему.

4.2.6 Совместимость препаратов

Совместимыми растворами для внутривенного введения являются 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, 5 % раствор декстрозы для инъекций, а также раствор Рингера лактата для инъекций. При введении через Y-образный порт ТИГАЦИЛ при применении в сочетании с 0,9 % раствором хлорида натрия или в сочетании с 5 % раствором декстрозы для инъекций совместим со следующими препаратами или разбавителями: амикацин, добутамин, дофамина гидрохлорид, гентамицин, галоперидол, раствор Рингера лактата, лидокаина гидрохлорид, метоклопрамид, морфин, норэпинефрин, пиперациллин/тазобактам (с ЭДТА), калия хлорид, пропофол, ранитидина гидрохлорид, теofilлин и тобрамицин.

4.3. Противопоказания

Применение ТИГАЦИЛА противопоказано у пациентов с выявленной гиперчувствительностью к тигециклину или вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата (см. раздел 2 «Качественный и количественный состав»). Зарегистрированы случаи анафилактической реакции (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности» и 4.7 «Нежелательные реакции»). Пациенты с гиперчувствительностью к антибактериальным препаратам класса тетрациклина могут быть гиперчувствительны к тигециклину.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С целью снижения риска развития резистентности бактерий, а также для поддержания эффективности ТИГАЦИЛА и других антибактериальных лекарственных средств, ТИГАЦИЛ следует применять только для лечения инфекций с доказанной чувствительностью или высокой вероятностью наличия чувствительных к препарату бактерий. При наличии данных микробиологического исследования и чувствительности их следует учитывать при выборе или изменении курса антибактериальной терапии. При отсутствии такой информации локальные эпидемиологические данные и модели чувствительности могут способствовать эмпирическому выбору антибактериальной терапии.

Необходимо получить надлежащие образцы для бактериологического исследования с целью выделения и идентификации микроорганизмов, вызвавших инфекцию, и для определения чувствительности этих микроорганизмов к тигециклину. ТИГАЦИЛ может быть назначен в качестве эмпирической монотерапии до получения результатов лабораторных исследований.

4.4.1. Смертность по любой причине

Мета-анализ клинических исследований 3-й и 4-й фаз выявил повышение смертности по любой причине у пациентов, получавших ТИГАЦИЛ, по сравнению с пациентами, получавшими препарат сравнения. Во всех 13 исследованиях 3-й и 4-й фаз, в которых применялся препарат сравнения, смерть наступила у 4,0 % (150/3788) пациентов, получавших ТИГАЦИЛ, и у 3,0 % (110/3646) пациентов, получавших препараты сравнения. В сводном анализе этих исследований с применением модели случайных эффектов с учетом веса исследований, скорректированное различие риска смерти по любой причине между

8641 - 2017

пациентами, получавшими ТИГАЦИЛ, и пациентами, получавшими препараты сравнения, составляло 0,6 % (95 % ДИ = 0.1; 1.2). Анализ смертности, зарегистрированной в этих исследованиях по изучению препарата по одобренным показаниям к применению (ОИКМТ, ОИАИ и ВБП), среди которых были и пострегистрационные исследования, показал, что скорректированная частота смертности составляла 2,5 % (66/2640) у пациентов, получавших тигециклин, и 1,8 % (48/2628) у пациентов, получавших препарат сравнения. Скорректированное различие риска смерти, стратифицированное по весу исследования, составляло 0,6 % (95 % ДИ = 0.0; 1.2).

Причина выявленного различия в смертности не установлена. Обычно причиной смерти было ухудшение инфекции, осложнения инфекции или изначально существовавшие сопутствующие заболевания. ТИГАЦИЛ следует назначать в случаях отсутствия альтернативной терапии (см. разделы 4.1 «Показания к применению», 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.7 «Нежелательные реакции»).

4.4.2. Дисбаланс смертности и низкая частота излечения при госпитальной пневмонии

В исследовании среди пациентов с госпитальной пневмонией, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), не удалось продемонстрировать эффективность ТИГАЦИЛА. В этом исследовании пациенты по итогам рандомизации получали ТИГАЦИЛ (в первоначальной дозе 100 мг и затем в дозе 50 мг каждые 12 часов) либо препарат сравнения. Пациентам также разрешалось получать определенную вспомогательную терапию. В подгруппе пациентов с пневмонией, связанной с ИВЛ, наблюдалась более низкая частота излечения при применении ТИГАЦИЛА (47,9 % по сравнению с 70,1 % в группе сравнения в клинически оцениваемой популяции).

В этом исследовании у пациентов с пневмонией, связанной с ИВЛ, при применении ТИГАЦИЛА наблюдалась более высокая смертность (25/131 [19,1 %] по сравнению с 15/122 [12,3 %] пациентами в группе препарата сравнения) (см. раздел 4.7 «Нежелательные реакции»). Особенно высокая смертность наблюдалась среди получавших ТИГАЦИЛ пациентов с пневмонией, связанной с ИВЛ, и бактериемией на исходном уровне (9/18 [50,0 %] по сравнению с 1/13 [7,7 %] у пациентов, получавших препарат сравнения).

4.4.3. Анафилактические реакции

Анафилактические реакции зарегистрированы при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая ТИГАЦИЛ; иногда они могут угрожать жизни пациента. ТИГАЦИЛ структурно схож с антибактериальными препаратами класса тетрациклинов, поэтому его применения следует избегать у пациентов с установленной гиперчувствительностью к тетрациклиновым антибактериальным препаратам.

4.4.4. Нежелательные эффекты на печень

У получавших тигециклин пациентов наблюдалось повышение концентрации общего билирубина, увеличение протромбинового времени и повышение активности трансаминаз. У ограниченного числа пациентов, получавших тигециклин, были зарегистрированы случаи выраженной дисфункции печени и печеночной недостаточности. Некоторые из этих пациентов получали множество сопутствующих лекарственных средств. Для выявления ухудшения функционального состояния печени во время применения тигециклина рекомендуется постоянное наблюдение за пациентами, у которых отмечаются аномальные изменения функциональных печеночных тестов, и оценка соотношения риск/польза продолжения терапии. Нарушение функции печени может развиваться после прекращения лечения препаратом.

4.4.5. Панкреатит

При применении тигециклина были зарегистрированы случаи острого панкреатита, включая случаи, приводившие к смерти пациентов. Следует предполагать этот диагноз у пациентов, получающих тигециклин и имеющих клинические симптомы, признаки или отклонения результатов лабораторных анализов, позволяющие предположить острый панкреатит. Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, не имеющих известных факторов риска этого заболевания. Как правило, состояние пациентов улучшалось после прекращения введения тигециклина. В случае подозрения на развитие панкреатита необходимо рассмотреть возможность отмены тигециклина (см. раздел 4.7 «Нежелательные реакции»).

4.4.6. Мониторинг параметров свертывания крови

Были зарегистрированы случаи гипофибриногенемии у пациентов, получавших лечение ТИГАЦИЛОМ (см. раздел «4.7. Нежелательные реакции»). Следует провести анализ исходных показателей свертывания крови, включая фибриноген, и продолжать регулярно контролировать данные показатели во время лечения ТИГАЦИЛОМ.

4.4.7. Изменение цвета зубов и гипоплазия эмали

Применение ТИГАЦИЛА в период развития зубов (вторая половина беременности, младенческий возраст и детский возраст до 8 лет) может привести к необратимым изменениям цвета зубов (окрашиванию зубов в желто-серо-коричневый цвет). Эта нежелательная реакция наиболее характерна на фоне применения тетрациклинов в течение длительного времени, однако наблюдалась после проведения нескольких коротких курсов терапии. Также имеются сообщения о развитии гипоплазии эмали. Следует предупредить пациентку о возможном риске для плода, если ТИГАЦИЛ применяется во время второго или третьего триместров беременности (см. раздел 4.6. «Фертильность, беременность и лактация», раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

4.4.8. Угнетение роста костей

Применение ТИГАЦИЛА во время второго и третьего триместра беременности, в период новорожденности и у детей в возрасте до 8 лет может привести к обратимому замедлению роста костей. Все тетрациклины формируют устойчивый кальциевый комплекс в любых костных тканях. Снижение скорости роста малоберцовой кости отмечалось у недоношенных детей, которые получали тетрациклин внутрь в дозе 25 мг/кг каждые 6 часов. Эта реакция обратима и проходит после отмены тетрациклина. Следует предупредить пациентов о возможном риске для плода в случае, если ТИГАЦИЛ применяется во время второго или третьего триместра беременности (см. раздел 4.6. «Фертильность, беременность и лактация», раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

4.4.9. Диарея, вызванная *Clostridioides difficile*

Случаи диареи, вызванной *Clostridioides difficile* (ДВСД), были зарегистрированы при использовании почти всех антибактериальных препаратов, включая ТИГАЦИЛ, и могут отличаться по степени тяжести от легкой формы диареи до летального колита. Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную микрофлору толстого кишечника, приводя к повышенному росту *C difficile*.

8641 - 2017

C. difficile вырабатывает токсины А и В, которые способствуют возникновению ДВСД. Штаммы *C. difficile*, продуцирующие избыточное количество токсинов, повышают заболеваемость и летальность, поскольку такие инфекции могут быть резистентны к антибактериальной терапии и могут требовать колэктомии. Необходимо предполагать ДВСД у всех пациентов с диареей после применения антибактериальных препаратов. Необходим тщательный сбор медицинского анамнеза, поскольку сообщалось о случаях ДВСД в течение двух месяцев после применения антибактериальных препаратов.

В случае подозрения или подтверждения ДВСД может потребоваться прекратить применение антибактериальных препаратов, не воздействующих на *C. difficile*. В случае клинической необходимости следует вводить жидкости и электролиты, восполнять недостаток белка, применять антибактериальные препараты, направленные против *C. difficile*, и проводить хирургическое вмешательство.

4.4.10. Сепсис/септический шок у пациентов с перфорацией кишечника

Следует избегать монотерапии тигециклином у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями (ОИАИ), вызванными перфорацией кишечника с явными клиническими проявлениями. В исследованиях пациентов с ОИАИ (n=1642) у 6 пациентов, получавших ТИГАЦИЛ, и 2 пациентов, получавших имипенем/циластатин, наблюдалась перфорация кишечника с последующим сепсисом/септическим шоком. У 6 получавших ТИГАЦИЛ пациентов наблюдался более высокий показатель по шкале АРАСНЕ II (медиана составляла 13 баллов) по сравнению с 2 пациентами, получавшими имипенем/циластатин (показатели АРАСНЕ II составляли 4 и 6 баллов). Из-за различий показателя АРАСНЕ II на исходном уровне между группами лечения, а также в связи с небольшим общим количеством пациентов взаимосвязь данного исхода с лечением не может быть установлена.

4.4.11. Нежелательные эффекты препаратов класса тетрациклинов

ТИГАЦИЛ имеет структурное сходство с антибактериальными лекарственными средствами класса тетрациклинов, поэтому при его применении могут наблюдаться побочные эффекты, схожие с эффектами средств этого класса. В частности, могут наблюдаться следующие эффекты: фоточувствительность, идиопатическая внутричерепная гипертензия, а также антианаболический эффект, приводящий к повышению содержания азота мочевины крови, азотемии, ацидозу и гиперфосфатемии.

4.4.12. Возникновение бактерий, резистентных к препарату

Маловероятно, что назначение ТИГАЦИЛА при отсутствии доказанной или высокой вероятности бактериальной инфекции, обеспечит преимущества для пациента, но при этом увеличит риск появления бактерий, резистентных к антибактериальным препаратам.

4.4.13. Применение у пациентов детского возраста

Препарат не рекомендуется применять у пациентов младше 18 лет. Безопасность и эффективность препарата у пациентов младше 18 лет не установлена. В связи с повышенной смертностью, наблюдавшейся у взрослых пациентов, получавших ТИГАЦИЛ в клинических исследованиях, исследования по оценке безопасности и эффективности ТИГАЦИЛА у пациентов детского возраста не проводились.

В случаях отсутствия альтернативных антибактериальных препаратов были предложены режимы дозирования у пациентов детского возраста от 8 до 17 лет, основанные на данных фармакокинетических исследований среди пациентов детского возраста (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 5.3 «Фармакокинетика»).

8641 - 2017

В связи с воздействием на развитие зубов применение у пациентов ~~младше 8 лет~~ не рекомендуется (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

4.4.14. Применение у пациентов пожилого возраста

Среди всех пациентов, получавших ТИГАЦИЛ в клинических исследованиях 3-й фазы (n=2514), 664 пациента были в возрасте 65 лет и старше, 288 пациентов были в возрасте 75 лет и старше. Отсутствовали отличия в безопасности и эффективности между этими пациентами и более молодыми пациентами; однако нельзя исключать повышенную чувствительность к нежелательным явлениям у некоторых пациентов в старшем возрасте. Не наблюдалось значимых различий в показателях экспозиции тигециклина между здоровыми пожилыми добровольцами и более молодыми людьми, получившими тигециклин однократно в дозе 100 мг (см. раздел 5.3 «Фармакокинетика»).

4.4.15. Нарушение функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд — Пью) не требуется коррекция дозы. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд — Пью) первоначальная доза тигециклина должна составлять 100 мг, а последующую поддерживающую дозу следует снизить до 25 мг каждые 12 часов. Лечение пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд — Пью) необходимо проводить с осторожностью и под контролем клинического ответа (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 5.3 «Фармакокинетика»).

4.4.16. Информация, сообщаемая пациенту

Изменение цвета зубов и угнетение роста костей

Следует уведомить беременных пациенток, что ТИГАЦИЛ может привести к необратимым изменениям цвета молочных зубов и обратимому угнетению роста костей при применении во время второго и третьего триместров беременности (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Лактация

Следует рекомендовать женщинам не кормить грудью в течение трех недель во время приема ТИГАЦИЛА в связи с ограниченными данными о влиянии препарата при длительном грудном вскармливании и теоретически возможным изменением цвета зубов и угнетением роста костей. Женщины также могут рассмотреть возможность снижения экспозиции на детей, находящихся на грудном вскармливании, путем сцеживания и утилизации молока в период терапии и в течение 9 дней после приема последней дозы тигециклина (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Диарея

Следует уведомить пациентов, членов их семей или осуществляющих уход лиц, что диарея является распространенной проблемой в результате применения антибактериальных препаратов, включая ТИГАЦИЛ. Иногда может возникать учащенный жидкий или кровавый понос, что может быть признаком более серьезной кишечной инфекции. Необходимо проинструктировать указанных лиц, что в случае развития тяжелого жидкого или кровавого поноса следует обратиться к лечащему врачу.

Развитие резистентности

Пациентам следует сообщить о том, что антибактериальные препараты, включая ТИГАЦИЛ, должны применяться только для лечения бактериальных инфекций. Они не применяются для лечения вирусных инфекций (например, простуды). При назначении ТИГАЦИЛА для лечения бактериальных инфекций пациентов следует информировать о том, что хотя пациент, как правило, чувствует себя лучше уже в начале курса лечения, препарат следует продолжать применять, в точности следуя указаниям врача. Пропуск доз или не завершение полного курса лечения может привести (1) к понижению эффективности проводимой терапии и (2) увеличению вероятности того, что бактерии смогут выработать резистентность и в будущем перестанут поддаваться лечению препаратом ТИГАЦИЛОМ или другими антибактериальными препаратами.

4.4.17. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения тигециклином может возникнуть головокружение, и это может повлиять на управление транспортом и работу с другими механизмами (см. раздел 4.7 «Нежелательные реакции»).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

4.5.1. Варфарин

В случае применения ТИГАЦИЛА в сочетании с варфарином необходимо наблюдать за протромбиновым временем или проводить другой подходящий анализ свертывания крови (см. раздел 5.3 «Фармакокинетика»).

4.5.2. Ингибиторы кальциневрина

Одновременное применение ТИГАЦИЛА с ингибиторами кальциневрина, таких как такролимус или сиролимус, может привести к повышению минимальных концентраций ингибиторов кальциневрина в сыворотке крови. Таким образом, во время лечения ТИГАЦИЛОМ следует контролировать концентрации ингибиторов кальциневрина в сыворотке крови, чтобы избежать лекарственной токсичности.

4.5.3. Оральные контрацептивы

Одновременное применение антибактериальных препаратов с оральными контрацептивами может снижать эффективность последних.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Резюме рисков

ТИГАЦИЛ, как и другие антибактериальные лекарственные средства класса тетрациклинов, может привести к необратимым изменениям цвета зубов и обратимому замедлению роста костей при применении во время второго и третьего триместров беременности (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении», подразделы 4.4.7 «Изменение цвета зубов и гипоплазия эмали», 4.4.8

«Угнетение роста костей», и 4.4.13 «Применение у пациентов детского возраста»). Нет доступных данных о развитии тяжелых врожденных пороков или выкидышей после применения препарата ТИГАЦИЛ во время беременности. Внутривенное введение тигециклина беременным крысам и кроликам в период органогенеза было связано со снижением веса плода и с повышением частоты аномалий развития скелета (замедление оссификации костей) при экспозиции в 5 и 1 раз превышающей экспозицию у человека при применении в рекомендованных дозах у крыс и кроликов, соответственно. Следует предупреждать пациентов о возможном риске для плода при применении ТИГАЦИЛА во время второго и третьего триместра беременности.

Предполагаемый фоновый риск развития тяжелых врожденных пороков или выкидышей для данной популяции неизвестен. Все беременности имеют фоновый риск врожденных пороков, гибели плода или других нежелательных исходов. В общей популяции в США предполагаемый фоновый риск среди клинически подтвержденных беременностей составляет от 2 до 4% и от 15 до 20%, соответственно.

Данные

Данные у человека

Применение антибактериальных лекарственных средств класса тетрациклинов, которые включают ТИГАЦИЛ, во время развития зубов (второй и третий триместр беременности) может приводить к необратимым изменениям цвета молочных зубов. Эта нежелательная реакция наиболее характерна на фоне применения тетрациклинов в течение длительного времени, однако наблюдалась после проведения нескольких коротких курсов терапии. ТИГАЦИЛ может привести к обратимому замедлению роста костей при применении его во время второго и третьего триместра беременности. Снижение скорости роста малоберцовой кости отмечалось у недоношенных детей, которые получали тетрациклин внутрь в дозе 25 мг/кг каждые 6 часов.

Данные у животных

В исследованиях эмбрионального развития плода тигециклин вводили в период органогенеза в дозах до 12 мг/кг/сут у крыс и 4 мг/кг/сут у кроликов или с экспозицией в 5 или 1 раз превышающей экспозицию у человека при приеме в клинически рекомендованных дозах, соответственно. В исследовании у крыс отмечали снижение массы плода и различные варианты развития скелета плода (снижение оссификации лобковых, седалищных и надзатылочных костей, а также увеличение частоты развития рудиментарного 14-ого ребра) на фоне материнской токсичности при применении в дозе 12 мг/кг/сут (превышение клинической дозы в 5 раз на основе оценки системной экспозиции). В исследовании у кроликов отмечали снижение массы плода на фоне материнской токсичности при применении в дозе 4 мг/кг/сут (эквивалентно экспозиции у человека при применении в клинически рекомендованной дозе).

В доклинических исследованиях безопасности ¹⁴C-меченный тигециклин проникал через плаценту и обнаруживался в тканях плода.

Лактация

Резюме рисков

Данных о проникновении тигециклина в грудное молоко нет; однако, антибактериальные лекарственные средства тетрациклинового класса обнаруживаются в грудном молоке.

Неизвестно, оказывает ли тигециклин влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, и влияет ли он на продукцию молока. Тигециклин обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь; в связи с этим, ожидается, что концентрация тигециклина в грудном молоке будет низкой. Тигециклин обнаруживается в грудном молоке крыс, при этом экспозиция у детенышей, получающих препарат через грудное молоко, небольшая или отсутствует. Если вещество обнаруживается в грудном молоке у животных, высока вероятность проникновения этого вещества в грудное молоко человека.

Необходимо оценить преимущества грудного вскармливания с целью развития и здоровья младенца наряду с клинической необходимостью матери в препарате ТИГАЦИЛ и любыми возможными побочными эффектами у младенца, находящегося на грудном вскармливании, от препарата ТИГАЦИЛ или исходного состояния матери.

Клиническая информация

Следует избегать грудного вскармливания при применении ТИГАЦИЛА в течение более трех недель в связи с теоретическим риском изменения цвета зубов, а также угнетения роста костей. Женщинам, кормящим грудью, также можно рассмотреть возможность прерывания грудного вскармливания, сцеживания и утилизации грудного молока на фоне терапии ТИГАЦИЛОМ, а также в течение 9 дней после применения последней дозы препарата (приблизительно 5 периодов полувыведения) с целью минимизации влияния на ребенка, получающего грудное молоко.

4.7. Нежелательные реакции

В нормативной документации по препарату описаны следующие серьезные нежелательные реакции:

- Смертность по любой причине (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).
- Дисбаланс смертности и более низкая частота излечения при госпитальной пневмонии (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).
- Анафилаксия (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).
- Нежелательные эффекты на печень (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).
- Панкреатит (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

4.7.1. Опыт применения в клинических исследованиях

Поскольку клинические исследования проводятся при широком разнообразии условий, частоту нежелательных реакций, наблюдаемых в клинических исследованиях препарата, нельзя непосредственно сравнивать с частотой реакций, зарегистрированной при проведении клинических испытаний другого препарата, и она может не отражать частоту, наблюдаемую в клинической практике.

В ходе клинических исследований ТИГАЦИЛ получило 2514 пациентов. Лечение ТИГАЦИЛОМ было прекращено в связи с нежелательными реакциями у 7 % пациентов по сравнению с 6 % пациентов в группах всех препаратов сравнения. В таблице 1 указана частота возникновения нежелательных реакций, наблюдавшихся у ≥ 2 % пациентов этих исследований в период до подтверждения излечения.

Таблица 1. Частота возникновения (%) нежелательных реакций, наблюдавшихся у ≥ 2 % пациентов в клинических исследованиях в период до подтверждения излечения

Система организма Нежелательные реакции	ТИГАЦИЛ (N=2514)	Препараты сравнения ^a (N=2307)
Организм в целом		
Боль в животе	6	4
Абсцесс	2	2
Астения	3	2
Головная боль	6	7
Инфекция	7	5
Сердечно-сосудистая система		
Флебит	3	4
Пищеварительная система		
Диарея	12	11
Диспепсия	2	2
Тошнота	26	13
Рвота	18	9
Система крови и лимфатическая система		
Анемия	5	6
Нарушения обмена веществ и питания		
Повышение уровня щелочной фосфатазы	3	3
Повышение уровня амилазы	3	2
Билирубинемия	2	1
Повышение содержания азота мочевины	3	1
Нарушение заживления ран	3	2
Гипонатриемия	2	1
Гипопротеинемия	5	3
Повышение уровня АСТ ^б	4	5
Повышение уровня АЛТ ^б	5	5
Респираторная система		
Пневмония	2	2
Нервная система		
Головокружение	3	3
Кожа и придатки кожи		
Сыпь	3	4

^a Ванкомицин/азтреонам, имипенем/циластатин, левофлоксацин, линезолид.

^б У пациентов, получавших ТИГАЦИЛ, отклонения функциональных печеночных проб наблюдались чаще в период после окончания лечения, чем у пациентов, получавших препараты сравнения (у последних эти явления наблюдались чаще в период лечения).

Во всех 13 исследованиях 3-й и 4-й фаз, в которых применялся препарат сравнения, смерть наступила у 4,0 % (150/3788) пациентов, получавших ТИГАЦИЛ, и у 3,0 % (110/3646) пациентов, получавших препараты сравнения. В сводном анализе этих исследований с применением модели случайных эффектов с учетом веса исследований скорректированное различие риска смерти по любой причине между пациентами, получавшими ТИГАЦИЛ, и пациентами, получавшими препараты сравнения, составляло 0,6 % (95 % ДИ = 0,1; 1,2) (см. таблицу 2). Причина выявленного дисбаланса не установлена. Обычно причиной смерти было ухудшение инфекции, осложнения инфекции или наличие изначально

сопутствующей патологии.

8641 - 2017

Таблица 2. Пациенты с летальными исходами, распределенные по типу инфекции

Тип инфекции	ТИГАЦИЛ		Препарат сравнения		Различие рисков*
	n/N	%	n/N	%	% (95 % ДИ)
ОИКМТ	12/834	1,4	6/813	0,7	0.7 (-0.3; 1.7)
ОИАИ	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0.8 (-0.4; 2.0)
ВБП	12/424	2,8	11/422	2,6	0.2 (-2.0; 2.4)
ГП	66/467	14,1	57/467	12,2	1.9 (-2.4; 6.3)
П, не связанная с ИВЛ ^а	41/336	12,2	42/345	12,2	0.0 (-4.9; 4.9)
П, связанная с ИВЛ ^а	25/131	19,1	15/122	12,3	6.8 (-2.1; 15.7)
РПМ	11/128	8,6	2/43	4,7	3.9 (-4.0; 11.9)
ИСДС	7/553	1,3	3/508	0,6	0.7 (-0.5; 1.8)
Общее скорректированное количество	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0.6 (0.1; 1.2)**

ВБП — внебольничная пневмония; ОИАИ — осложненные интраабдоминальные инфекции; ОИКМТ — осложненные инфекции кожи и мягких тканей; ГП — госпитальная пневмония; П, связанная с ИВЛ — пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких; РПМ — резистентные патогенные микроорганизмы; ИСДС — инфекции, связанные с синдромом диабетической стопы.

* Различия между долей умерших пациентов в группе ТИГАЦИЛА и группой препаратов сравнения, в %. Для каждого типа инфекции был вычислен 95 % ДИ с применением методики аппроксимации нормальным распределением без внесения поправки на непрерывность.

** Вычисленное совокупное скорректированное значение (модель случайных эффектов в зависимости от веса исследования) разности рисков и 95 % ДИ.

^а Это подгруппы из выборки пациентов с ГП.

Примечание. Учтены исследования под следующими номерами: 300, 305, 900 (ОИКМТ), 301, 306, 315, 316, 400 (ОИАИ), 308 и 313 (ВБП), 311 (ГП), 307 [исследование инфекций, вызванных резистентными грамположительными патогенными микроорганизмами у пациентов с метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA) или ванкомицин-резистентной энтерококковой инфекцией (ВРЭИ)], а также 319 (ИСДС с остеомиелитом и без него).

Анализ смертности, зарегистрированной в этих исследованиях по изучению препарата при одобренных показаниях к применению (ОИКМТ, ОИАИ и ВБП), среди которых были и пострегистрационные исследования (одно по ОИКМТ и два по ОИАИ), установил, что скорректированная частота смертности составляла 2,5 % (66/2640) у пациентов, получавших тигециклин, и 1,8 % (48/2628) у пациентов, получавших препарат сравнения, соответственно. Скорректированное различие риска смерти, стратифицированное по весу исследования, составляло 0,6 % (95 % ДИ = 0,0; 1,2).

В сравнительных клинических исследованиях серьезные нежелательные реакции, связанные с инфекциями, чаще наблюдались у пациентов, получавших ТИГАЦИЛ (7 %), чем у пациентов, получавших препараты сравнения (6 %). Серьезные нежелательные реакции в виде сепсиса/септического шока чаще наблюдались у пациентов, получавших ТИГАЦИЛ (2 %), чем у пациентов, получавших препараты сравнения (1 %). Из-за различий между группами лечения на исходном уровне в рассматриваемой подгруппе пациентов взаимосвязь описанного исхода с лечением не установлена (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота и рвота; которые обычно наблюдались в первые 1–2 дня лечения. В большинстве случаев тошнота и рвота, связанные с применением ТИГАЦИЛА и препаратов сравнения, были легкими или умеренными по интенсивности. У получавших ТИГАЦИЛ пациентов тошнота наблюдалась с частотой 26 % (17 % случаев были легкими, 8 % — умеренными, 1 % — тяжелыми по интенсивности), рвота наблюдалась с частотой 18 % (11 % случаев были легкими, 6 % — умеренными, 1 % — тяжелыми по интенсивности).

8641 - 2017

У пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (ОИКМТ) тошнота наблюдалась с частотой 35 % в группе ТИГАЦИЛА и 9 % в группе ванкомицина/азтреонама, рвота наблюдалась с частотой 20 % в группе ТИГАЦИЛА и 4 % в группе ванкомицина/азтреонама. У пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями (ОИАИ) тошнота наблюдалась с частотой 25 % в группе ТИГАЦИЛА и 21 % в группе имипенема/циластатина, рвота наблюдалась с частотой 20 % в группе ТИГАЦИЛА и 15 % в группе имипенема/циластатина. У пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией (ВБП) тошнота наблюдалась с частотой 24 % в группе ТИГАЦИЛА и 8 % в группе левофлоксацина, рвота наблюдалась с частотой 16 % в группе ТИГАЦИЛА и 6 % в группе левофлоксацина.

Причинами прекращения лечения ТИГАЦИЛА чаще всего были тошнота (1 %) и рвота (1 %). Наиболее распространенной причиной прекращения лечения препаратами сравнения была тошнота (< 1 %).

Следующие нежелательные реакции наблюдались (< 2 %) у пациентов, получавших ТИГАЦИЛ в рамках клинических исследований:

Организм в целом: воспаление в месте введения, боль в месте введения, реакция в месте введения, септический шок, аллергическая реакция, озноб, отек в месте введения, флебит в месте введения

Сердечно-сосудистая система: тромбоз, флебит

Пищеварительная система: анорексия, желтуха, патологический стул

Система обмена веществ и питания: повышенный уровень креатинина, гипокальциемия, гипогликемия

Органы чувств: извращение вкуса

Система крови и лимфы: увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), увеличение протромбинового времени (ПВ), эозинофилия, повышенное международное нормализованное отношение (МНО), тромбоцитопения

Кожа и придатки кожи: зуд

Мочеполовая система: кандидоз влагалища, вагинит, бели

4.7.2. Опыт применения препарата в пострегистрационный период

Во время пострегистрационного применения ТИГАЦИЛА наблюдались следующие нежелательные реакции. Поскольку информация о таких реакциях поступала добровольно от неопределенного количества населения, не всегда можно достоверно оценить частоту реакций или установить причинно-следственную связь с действием препарата в организме:

- анафилактические реакции;
- острый панкреатит;
- внутрипеченочный холестаз и желтуха;
- тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса — Джонсона;
- клинически выраженная гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом и без него.
- гипофибриногенемия (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом, если возникают какие-либо нежелательные реакции или также сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты.

Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе, на не перечисленные в данной инструкции по медицинскому применению препарата, включая сообщения о неэффективности лекарственного препарата. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

4.8. Передозировка

Специальные инструкции по лечению передозировки тигециклином отсутствуют. Внутривенное однократное введение ТИГАЦИЛА в дозе 300 мг в течение 60 минут приводило к возникновению у здоровых добровольцев тошноты и рвоты. Тигециклин не выводится в существенном количестве при гемодиализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ТИГАЦИЛ (тигециклин) относится к антибактериальным лекарственным препаратам класса тетрациклинов и предназначен для внутривенной инфузии. Химическое название тигециклина:

(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-[2-(*tert*-бутиламино)ацетамидо]-4,7-бис(диметиламино)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагидро-3,10,12,12*a*-тетрагидрокси-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид. Эмпирическая формула вещества: $C_{29}H_{39}N_5O_8$; молекулярная масса: 585,65 Дальтон.

Структурная химическая формула тигециклина:

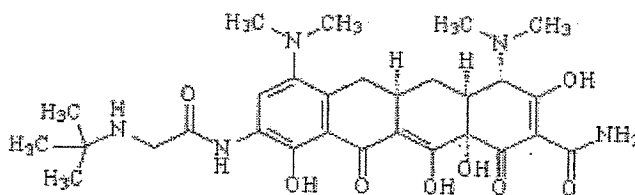


Рисунок 1. Структура тигециклина

ТИГАЦИЛ представляет собой лиофилизат в виде порошка или осадка оранжевого цвета. В каждом однодозовом флаконе ТИГАЦИЛА емкостью 5 или 10 мл содержится 50 мг порошка-лиофилизата тигециклина для разведения и внутривенного инфузионного введения, а также 100 мг лактозы моногидрата. pH скорректирован соляной кислотой, а также, при необходимости, гидроксидом натрия. Лекарственный препарат не содержит консервантов.

5.1. Механизм действия

Тигециклин — это антибактериальное средство класса тетрациклинов (см. раздел 5.4 «Микробиология»).

5.2. Фармакодинамика

Электрофизиологические показатели сердца

В ходе рандомизированного, перекрестного исследования с четырьмя группами с плацебо и активным контролем по тщательному изучению влияния ТИГАЦИЛА на интервал QTc у 46 здоровых добровольцев значимого воздействия препарата на интервал QTc при внутривенном однократном введении дозы 50 мг или 200 мг выявлено не было.

5.3. Фармакокинетика

Средние показатели фармакокинетики тигециклина после однократного и многократного внутривенного введения, установленные при изучении обобщенных данных клинических исследований фармакологических свойств препарата, объединены в таблице 3. Тигециклин вводился посредством внутривенной инфузии длительностью примерно от 30 до 60 минут.

Таблица 3. Средние (CV%) показатели фармакокинетики тигециклина

	Однократное	Многократное введение ^a
	введение 100 мг (N=224)	50 мг каждые 12 часов (N=103)
C_{max} (мкг/мл) ^b	1,45 (22 %)	0,87 (27 %)
C_{max} (мкг/мл) ^b	0,90 (30 %)	0,63 (15 %)
AUC (мкг·ч/мл)	5,19 (36 %)	--
AUC _{0-24 ч} (мкг·ч/мл)	--	4,70 (36 %)
C_{min} (мкг/мл)	--	0,13 (59 %)
$t_{1/2}$ (ч)	27,1 (53 %)	42,4 (83 %)
CL (л/ч)	21,8 (40 %)	23,8 (33 %)
CL _r (мл/мин)	38,0 (82 %)	51,0 (58 %)
V_{ss} (л)	568 (43 %)	639 (48 %)

^a Первоначально 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов.

^b 30-минутная инфузия.

^c 60-минутная инфузия.

Распределение

Уровень связывания тигециклина с белками плазмы крови *in vitro* составляет приблизительно 71–89 % при концентрациях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (0,1–1,0 мкг/мл). Объем распределения тигециклина после достижения равновесного состояния составлял в среднем 500–700 л (7–9 л/кг), что свидетельствует об интенсивном распределении тигециклина вне плазмы крови и накоплении препарата в тканях.

После введения тигециклина в дозе 100 мг с последующим введением в дозе 50 мг каждые 12 часов 33 здоровым добровольцам AUC_{0-12 ч} тигециклина в альвеолярных клетках составляла 134 мкг·ч/мл, что приблизительно в 78 раз превышало AUC_{0-12 ч} в сыворотке крови; AUC_{0-12 ч} в бронхоальвеолярной лаважной жидкости составляла 2,28 мкг·ч/мл, что приблизительно на 32 % превышало AUC_{0-12 ч} в сыворотке крови. AUC_{0-12 ч} тигециклина в

жидкости кожной папулы составляла $1,61 \text{ мкг} \cdot \text{ч/мл}$, что приблизительно на 26% ниже $\text{AUC}_{0-12 \text{ ч}}$ в сыворотке 10 здоровых людей.

В исследовании с однократным введением препарата тигециклин в дозе 100 мг вводился пациентам перед elective хирургическим вмешательством или процедурой экстракции тканей. Спустя 4 часа после введения наблюдались повышенные концентрации тигециклина в желчном пузыре (в 38 раз выше концентрации в сыворотке; $n=6$), легком (в 3,7 раза выше концентрации в сыворотке; $n=5$) и толстой кишке (в 2,3 раза выше, чем в сыворотке); концентрации были понижены в синовиальной жидкости (0,58 раза относительно концентрации в сыворотке; $n=5$) и костной ткани (0,35 раза относительно концентрации в сыворотке; $n=6$). Концентрация тигециклина в этих тканях после многократного введения препарата не изучалась.

Элиминация

Метаболизм

Тигециклин не подвергается экстенсивному метаболизму. В исследованиях тигециклина *in vitro* с микросомами печени человека, срезами печени и гепатоцитами метаболиты препарата обнаруживались лишь в следовых количествах. У здоровых добровольцев-мужчин после введения ^{14}C -тигециклина основным веществом с радиоактивной меткой ^{14}C в моче и кале было исходное вещество тигециклин, однако были обнаружены также глюкуронид, N-ацетильный метаболит и эпимер тигециклина (каждый в концентрации, составлявшей не более 10 % от введенной дозы).

Тигециклин является субстратом для P-гликопротеина (P-g1) на основании данных *in vitro* исследования клеточных линий, гиперэкспрессирующих P-g1. Потенциальный вклад P-g1 опосредованного транспорта в фармакокинетику тигециклина не известен.

Выведение

Характер выведения общего объема радиоактивного препарата с калом и мочой после введения ^{14}C -меченного тигециклина указывает на то, что 59 % дозы выводится с желчью/калом, а 33 % — с мочой. Приблизительно 22 % от совокупной введенной дозы препарата выводится с мочой в виде неизмененного тигециклина. В целом, основным путем выведения тигециклина является выведение с желчью неизмененного тигециклина и его метаболитов. Глюкуронидация и почечная экскреция неизмененного тигециклина являются вспомогательными путями выведения.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени

В исследовании сравнения 10 пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд — Пью), 10 пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по классификации Чайлд — Пью) и 5 пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (стадия С по классификации Чайлд — Пью) с 23 здоровыми людьми, подобранными с учетом возраста и массы тела, у пациентов с легкими нарушениями функции печени не наблюдалось изменений фармакокинетических характеристик тигециклина после однократной дозы. Однако у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по классификации Чайлд — Пью) системный клиренс тигециклина снизился на 25 %, а период полувыведения увеличился на 23 %. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд — Пью) системный клиренс тигециклина снизился на 55 %, а период полувыведения увеличился на 43 %. Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации

8641 - 2017

Чайлд — Пью) нуждаются в коррекции дозы препарата (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

Нарушение функции почек

В исследовании с однократным введением препарата было проведено сравнение 6 пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), 4 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), получавших тигециклин за 2 часа перед гемодиализом, 4 пациентов с ТСПН, получавших тигециклин спустя 1 час после гемодиализа, и 6 здоровых добровольцев контрольной группы. Фармакокинетический профиль тигециклина не изменялся ни в одной из групп пациентов с нарушениями функции почек, при этом тигециклин не выводился из организма при проведении гемодиализа. Для пациентов с почечной недостаточностью и пациентов, проходящих гемодиализ, коррекция дозы ТИГАЦИЛА не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Между здоровыми пожилыми людьми (n=15, возраст — 65–75 лет; n=13, возраст > 75 лет) и более молодыми людьми (n=18), получавшими ТИГАЦИЛ однократно в дозе 100 мг, не наблюдалось значительных различий фармакокинетических показателей. Таким образом, коррекция дозы препарата в зависимости от возраста не требуется (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Дети

Проведено исследование по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетики одной дозы тигециклина у пациентов детского возраста 8–16 лет, недавно перенесших инфекционное заболевание. Вводили дозы препарата 0,5, 1 или 2 мг/кг. Результаты исследования показали, что у детей в возрасте 12–16 лет (n = 16) при приеме препарата в режиме 50 мг 2 раза в сутки с большой вероятностью достигается уровень воздействия, сравнимый с таковым у взрослых, получающих препарат в утвержденном для применения режиме. Фармакокинетические параметры у детей в возрасте 8–11 лет (n = 8) характеризовались большой вариабельностью, что требовало дополнительного исследования по подбору оптимальной дозы.

Впоследствии было проведено исследование по подбору дозы тигециклина у пациентов в возрасте 8–11 лет с осложненными интраабдоминальными инфекциями, осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и внегоспитальной бактериальной пневмонией. Исследовались дозы тигециклина 0,75 мг/кг (n = 17), 1 мг/кг (n = 21) и 1,25 мг/кг (n = 20). Это исследование продемонстрировало, что у детей в возрасте 8–11 лет при приеме препарата в дозе 1,2 мг/кг с большой вероятностью достигается уровень воздействия, сравнимый с таковым у взрослых, получающих препарат в утвержденном для применения режиме (4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

Пол

По итогам объединенного анализа 38 женщин и 298 мужчин, участвовавших в фармакологических клинических исследованиях, не наблюдалось значимого различия среднего (\pm CO) клиренса тигециклина у мужчин и у женщин; клиренс составлял $20,7 \pm 6,5$ л/ч у женщин и $22,8 \pm 8,7$ л/ч у мужчин. Таким образом, коррекция дозы препарата в зависимости от пола не требуется.

Раса

По данным объединенного анализа 73 участников азиатского происхождения, 53 чернокожих участников, 15 участников латиноамериканского происхождения, 190 белых участников и 3 участников отнесенных к группе «другие», участвовавших в фармакологических клинических исследованиях препарата, не наблюдалось значимых различий в среднем (\pm СО) клиренсе тигециклина между участниками азиатского происхождения ($28,8 \pm 8,8$ л/ч), чернокожими участниками ($23,0 \pm 7,8$ л/ч), участниками латиноамериканского происхождения ($24,3 \pm 6,5$ л/ч), белыми участниками ($22,1 \pm 8,9$ л/ч) и участниками, отнесенными к группе «другие» ($25,0 \pm 4,8$ л/ч). Таким образом, коррекция дозы препарата в зависимости от расовой принадлежности не требуется.

Исследования межлекарственных взаимодействий

Дигоксин

В исследовании лекарственного взаимодействия здоровые участники получали ТИГАЦИЛ (в первоначальной дозе 100 мг с последующим применением в дозе 50 мг каждые 12 часов) и дигоксин (перорально в дозе 0,5 мг с последующим применением в дозе 0,25 мг каждые 24 часа). Тигециклин немного (на 13 %) снижал значение C_{max} дигоксина, но не влиял на АУС дигоксина и его клиренс. Данное незначительное изменение значения C_{max} не повлияло на фармакодинамические эффекты дигоксина в равновесном состоянии (эффектами считались изменения интервалов на ЭКГ). Также применение дигоксина не оказывало влияния на фармакокинетический профиль тигециклина. Поэтому при одновременном применении ТИГАЦИЛА с дигоксином коррекция дозы какого-либо из двух препаратов не требуется.

Варфарин

Одновременное применение ТИГАЦИЛА (в дозе 100 мг с последующим применением в дозе 50 мг каждые 12 часов) и варфарина (однократное введение в дозе 25 мг) у здоровых людей приводило к снижению клиренса R-варфарина и S-варфарина на 40 % и 23 %, к повышению значения C_{max} на 38 % и 43 %, а также к повышению значения АУС на 68 % и 29 %, соответственно. Тигециклин не оказывал значимого влияния на эффекты варфарина в отношении МНО. Применение варфарина также не оказывало влияния на фармакокинетический профиль тигециклина. Тем не менее, в случае применения тигециклина в сочетании с варфарином необходимо наблюдать за протромбиновым временем или проводить другой подходящий анализ свертывания крови.

Исследования *in vitro* на микросомах печени человека указывают на то, что тигециклин не ингибирует метаболизм, опосредованный любой из следующих 6 изоформ цитохрома P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Поэтому не ожидается, что ТИГАЦИЛ может влиять на метаболизм препаратов, опосредуемый этими ферментами. Кроме того, поскольку тигециклин не подвергается экстенсивному метаболизму, не ожидается воздействия на клиренс тигециклина при применении активных веществ, являющихся ингибиторами или индукторами указанных изоформ CYP450.

Исследования *in vitro* с использованием Caco-2 клеток указывают на то, что тигециклин не является ингибитором транспорта дигоксина и свидетельствуют о том, что тигециклин не является ингибитором Р-глюкопротеина (P-gp). Результаты данного исследования *in vitro* согласуются с отсутствием эффекта тигециклина на клиренс дигоксина в выше указанном *in vivo* исследовании лекарственного взаимодействия.

Тигециклин является субстратом Р-гр по данным исследования *in vitro* с использованием клеточных линий, гиперэкспрессирующих Р-гр. Потенциальный эффект Р-гр-опосредованного транспорта на распределение тигециклина *in vivo* не установлен. Совместное применение Р-гр ингибиторов (например, кетоконазола или циклоспорина) или Р-гр индукторов (например, рифампицина) может оказывать воздействие на фармакокинетику тигециклина.

5.4. Микробиология

Механизм действия

Тигециклин подавляет синтез белка в бактериальной клетке, связываясь с определенным участком 30S-субъединицы рибосом и препятствуя проникновению аминоктил-тРНК в А-сайт рибосомы. Таким образом, блокируется соединение аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи. Считается, что тигециклин является бактериостатическим веществом; однако ТИГАЦИЛ проявлял бактерицидное действие в отношении штаммов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila*.

Резистентность

К настоящему времени перекрестной резистентности между тигециклином и другими антибактериальными препаратами не наблюдалось. Тигециклин в меньшей степени подвержен действию двух основных механизмов развития бактериальной устойчивости к действию тетрациклинов — «защиты рибосом» и эффлюкса. Кроме того, на эффективность тигециклина не влияют такие механизмы резистентности, как бета-лактамазы (включая бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)), модификации сайтов-мишеней, эффлюксные насосы, повышающие устойчивость к макролидам, или изменения ферментов-мишеней (например, гиразы/топоизомераз). Однако некоторые штаммы, продуцирующие БЛРС, могут обеспечивать резистентность к тигециклину благодаря другим механизмам резистентности. Резистентность некоторых бактерий к тигециклину (например, комплекса *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex*) вызвана действием эффлюксных насосов, обеспечивающих множественную резистентность к антибактериальным препаратам (МРА-эффлюксные насосы).

Взаимодействие с другими антимикробными препаратами

В исследованиях *in vitro* не наблюдался антагонизм между тигециклином и часто применяемыми антибактериальными препаратами.

Противомикробная активность

Было обнаружено, что тигециклин проявляет активность в отношении большинства штаммов, перечисленных ниже бактерий как в условиях *in vitro*, так и в отношении клинических инфекций (см. раздел 4.1 «Показания к применению»).

Грамположительные бактерии

Enterococcus faecalis (ванкомицин-чувствительные штаммы)

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

Streptococcus agalactiae

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

Streptococcus pneumoniae (пенициллин-чувствительные штаммы)

Streptococcus pyogenes

Грамотрицательные бактерии

Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Legionella pneumophila

Анаэробные бактерии

Bacteroides fragilis
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides uniformis
Bacteroides vulgatus
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus micros

Получены следующие данные *in vitro*, однако их клиническая значимость остается неизвестной. В отношении по крайней мере 90 % следующих бактерий в исследованиях *in vitro* минимальные ингибирующие концентрации (МИК) не превышали концентраций, соответствующих пограничным значениям для чувствительных к тигециклину аналогичных родов и групп микроорганизмов. Тем не менее, эффективность тигециклина при лечении клинических инфекций, вызванных этими бактериями, не установлена должным образом в проведенных и контролируемых клинических исследованиях.

Грамположительные бактерии

Enterococcus avium
Enterococcus casseliflavus
Enterococcus faecalis (ванкомицин-резистентные штаммы)
Enterococcus faecium (ванкомицин-чувствительные и ванкомицин-резистентные штаммы)
Enterococcus gallinarum
Listeria monocytogenes
Staphylococcus epidermidis (метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы)
Staphylococcus haemolyticus

Грамотрицательные бактерии

*Acinetobacter baumannii**
Aeromonas hydrophila
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Haemophilus influenzae (ампициллин-резистентные микроорганизмы)
Haemophilus parainfluenzae
Pasteurella multocida
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробные бактерии

Bacteroides distasonis
Bacteroides ovatus
Peptostreptococcus spp.
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.

Другие бактерии

Mycobacterium abscessus
Mycobacterium fortuitum

*Поступали сообщения о возникновении резистентности к тигециклину при стандартном лечении инфекций, вызванных микроорганизмами *Acinetobacter*. Данная резистентность обусловлена МРА-эффлюксными насосами. В то время как мониторинг на предмет рецидива инфекции важно проводить у всех пациентов, однако в данном случае мониторинг следует проводить особенно часто. При подозрении на рецидив необходимо получить образцы крови и другие образцы для проведения посева и выделения бактерий. Необходимо идентифицировать все бактериальные штаммы и проверить их чувствительность к тигециклину и другим антимикробным средствам.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат, хлористоводородная кислота (E507), натрия гидроксид (E524)

6.2. Несовместимость

Следующие лекарственные препараты нельзя вводить одновременно с ТИГАЦИЛОМ через Y-образный порт: амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В, диазепам, эзомепразол, омепразол и внутривенные растворы, которые могут привести к увеличению pH больше 7.

6.3. Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

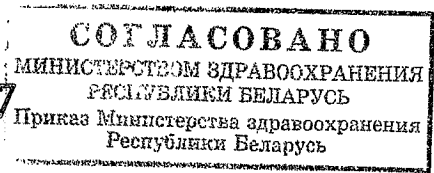
Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Готовый раствор ТИГАЦИЛА может храниться при комнатной температуре (не выше 25°C) не более 24 часов (готовый раствор - во флаконе до 6 часов, оставшееся время - в виде разведенного конечного раствора). Если условия хранения превышают 25°C, то готовый раствор следует использовать немедленно. В случае разведения в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы для инъекций раствор может храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8°C не более 48 часов.

НД РБ

8641 - 2017



6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг тигециклина во флаконах бесцветного стекла (тип I) вместимостью 5 мл, укупоренных серой бутылкаучуковой пробкой и закатанных оранжевым алюминиевым колпачком. По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Вайет Ледерле С.р.л., Италия / Wyeth Lederle S.r.l., Italy

Представительство "PFIZER EXPORT B.V." в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19

Дата пересмотра инструкции: 02.12.2020

USPI 47.0 Rev. 06.07.2020