МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007303-180821
СОГЛАСОВАНО

ТИГЕЦИКЛИН-НАНОЛЕК®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ТИГЕЦИКЛИН-НАНОЛЕК®

Международное непатентованное наименование: тигециклин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: тигециклин - 50,0 мг

Вспомогательные вещества: аргинин - 50,0 мг, 1М раствор хлористоводородной кислоты – q.s. до pH 4,5-5,0, 1 М раствор гидроксид натрия – q.s. до pH 4,5-5,0.

Описание

Лиофилизированная масса или порошок от оранжевого до красно-оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик-тетрациклин

Код АТХ: J01AA12

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-тРНК 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.*

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 резистентыми 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 *Proteeae* и *Pseudomonas aeruginosa.* В целом, микроорганизмы, принадлежащие к группе *Proteeae (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 — European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).*

Staphylococcus spp. — S ≤0,5 мг/л и R >0,5 мг/л (S - чувствительные, R - резистентные).

Streptococcus spp., кроме *S. pneumoniae* — S ≤0,25 мг/л и R >0,5 мг/л.

Enterococcus spp. — S ≤0,25 мг/л и R >0,5 мг/л.

Enterobacteriaceae — S ≤1[1] мг/л и R >2 мг/л.

Вне зависимости от вида возбудителя — S ≤0,25 мг/л и R >0,5 мг/л.

[1]Отмечена сниженная активность тигециклина *in vitro* против *Proteus, Providencia* и *Morganella spp.*

Тигециклин доказал свою эффективность для лечения интраабдоминальных инфекций, вызванных анаэробными бактериями, независимо от показателей МПК, фармакокинетических/фармакодинамических параметров. В связи с вышесказанным, контрольные значения МПК не представлены. Следует отметить широкий диапазон МПК тигециклина для микроорганизмов, принадлежащих к родам *Bacteroides* и *Clostridium,* в ряде случаев превышающих 2 мг/л.

Имеются лишь ограниченные данные о клинической эффективности тигециклина при энтерококковых инфекциях. Тем не менее показана положительная реакция на лечение тигециклином полимикробных интраабдоминальных инфекций.

Чувствительность

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

Чувствительность микроорганизмов к тигециклину

Грамположительные аэробы:

Enterococcus spp.[3]

Enterococcus avium

Enterococcus casseliflavus

Enterococcus faecalis[2] (включая чувствительные к ванкомицину штаммы)

Entcrococcus faecalis (включая резистентные к ванкомицину штаммы)

Enterococcus gallinarum

Staphylococcus aureus[2] (включая метициллин-чувствительные и резистентные штаммы)

Staphylococcus epidermidis (включая метициллинчувствительные и резистентные штаммы)

Staphylococcus haemolyticus

Streptococcus agalactiae[2]

Группа *Streptococcus anginosus*[2] (включая *S. anginosus, S. intermedius* и *S. constellatus*)

Streptococcus pyogenes[2]

Streptococcus pneumoniae[2] (пенициллин-чувствительные штаммы)

Группа *Streptococci viridans.*

Грамотрицательные аэробы:

Aeromonas hydrophilia

Citrobacter freundii[2]

Citrobacter koseri

Escherichia coli[2]

Haemophilus influenzae[2]

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca[2]

Legionella pneumophila[2]

Анаэробы:

Clostridium perfringens[2,3]

Peptostreptococcus spp.

Peptostreptococcus micros[2,3]

Prevotella spp.

Виды, у которых возможно развитие приобретенной устойчивости

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae[2]

Klebsiella pneumoniae[2]

Morganella morganii

Providencia spp.

Proteus spp.

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробы:

Bacteroides fragilis group[3]

Микроорганизмы, обладающие природной устойчивостью:

Грамотрицательные аэробы:

Pseudomonas aeruginosa

[2] Виды, по отношению к которым в клинических исследованиях продемонстрирована удовлетворительная активность.

[3] См. выше «Фармакодинамика».

Фармакокинетика

Всасывание

Поскольку тигециклин вводят внутривенно, он характеризуется 100% биодоступностью.

Распределение

При концентрациях от 0,1 до 1 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 плазме крови составила 866±233 нг/мл при 30-минутных инфузиях и 634±97 нг/мл при 60-минутных инфузиях. Площадь под кривой «концентрация-время» ($AUC_{1-12ч}$) составила 2349±850 нг*ч/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 изоферментами цитохрома P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Тигециклин не показывал НАДФ-зависимость в подавлении изоферментов 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 бóльшая часть неизмененного тигециклина поступает в желчь), а 33% выводится почками. Дополнительные пути выведения — глюкуронизация и экскреция неизмененного тигециклина почками.

Общий клиренс тигециклина после внутривенной инфузии составляет 24 л/ч. 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 ч, однако наблюдаются значительные индивидуальные различия.

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

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

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 B и C по классификации Чайлд-Пью) общий клиренс тигециклина был снижен на 25% и 55%, а период полувыведения увеличен на 23% и 43% соответственно.

Почечная недостаточность

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 пациентов с нормальной функцией почек.

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 превышающей 125 кг. У пациентов с массой тела более 125 кг величина AUC была на 25% ниже. Данные о пациентах с массой тела более 140 кг отсутствуют.

Показания к применению

- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции.
- Внебольничная пневмония (взрослые).

Не применяется для лечения синдрома диабетической стопы, госпитальной пневмонии или пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких.

Дети старше 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.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата или к антибиотикам класса тетрациклинов.

С осторожностью

Тяжелая печеночная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В период беременности применение тигециклина допустимо лишь в случае крайней необходимости, когда польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Данных о поступлении тигециклина в грудное молоко у человека нет. При необходимости применения тигециклина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.
Опыта применения тигециклина в период родов нет.

Способ применения и дозы

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

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

Курс лечения:

- при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, а также осложненных интраабдоминальных инфекциях 5-14 дней.
- при внебольничной пневмонии – 7-14 дней.

Продолжительность лечения определяется тяжестью и локализацией инфекции и клинической реакцией 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.

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) следует снизить дозу препарата на 50%. Начальная доза тигециклина должна составлять 100 мг, в последующем препарат 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 коррекция дозы.

Пожилые пациенты

Коррекция 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 опытом лечения инфекционных заболеваний. Тигециклин не следует применять у детей в возрасте младше 8 лет из-за недостатка данных об эффективности и безопасности препарата у данной группы, а также ввиду изменения окраски зубов (см. раздел «Особые указания»).

Доза для детей в возрасте 8-11 лет составляет 1,2 мг/кг каждые 12 часов. Максимальная доза 50 мг тигециклина каждые 12 часов в течение 5-14 дней.

Доза для детей в возрасте 12-17 лет составляет 50 мг тигециклина каждые 12 часов в течение 5-14 дней.

Внутривенная инфузия тигециклина должна продолжаться в течение 30-60 минут каждые 12 часов.

Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата

Приготовление

Перед применением следует развести содержимое каждого флакона препарата тигециклин с помощью 0,9% раствора натрия хлорида, 5% раствора декстрозы для инъекций или раствора Рингера лактата в количестве 5,3 мл для получения готового раствора с концентрацией тигециклина 10 мг/мл. (*Примечание:* 5 мл готового раствора содержат 50 мг тигециклина, каждый флакон содержит избыток препарата 6%). Флакон осторожно вращают до полного растворения препарата.

5 мл готового раствора переносят во флакон с раствором для инфузий емкостью 100 мл (для дозы 100 мг необходимо взять готовый 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 готового раствора должен быть желтым или оранжевым. Если раствор имеет другой цвет или в нем определяются видимые включения, его использование не допускается.

Готовый раствор тигециклина может храниться при комнатной температуре (не выше 25ºС) не более 24 часов (готовый раствор – во флаконе до 6 часов, оставшееся время – в виде разведенного конечного раствора). В случае, если температура хранения выше 25ºС, готовый раствор следует использовать немедленно. Сразу после разведения готового раствора с помощью 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствора декстрозы для инъекций конечный раствор для инфузии может храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8ºС не более 48 часов.

Введение

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

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%).

Побочные эффекты представлены по органам и системам в классификации: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (≤1/10000); единичные случаи (спонтанные постмаркетинговые сообщения).

Со стороны системы крови и органов кроветворения:

Часто: увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), увеличение протромбинового времени (ПВ), анемия, тромбоцитопения.

Нечасто: эозинофилия, увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

Со стороны иммунной системы:

Единичные случаи: анафилактические/анафилактоидные реакции.

Со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: извращение вкуса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Часто: флебит.

Нечасто: тромбофлебит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота, рвота, диарея.

Часто: боль в животе, диспепсия, анорексия.

Нечасто: острый панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы:

Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови[1], повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови[1], гипербилирубинемия.

Нечасто: желтуха.

Единичные случаи: выраженные нарушения функции печени и печеночная недостаточность, холестаз.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Часто: зуд, сыпь.

Единичные случаи: тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны мочеполовой системы:

Нечасто: вагинальный кандидоз, вагинит, лейкорея.

Общие реакции и реакции в месте введения:

Часто: астения, замедленное заживление ран, абсцесс, инфекции, реакции в месте введения, сепсис;

Нечасто: воспаление, боль, отек и флебит в месте инъекции, озноб, септический шок, аллергические реакции.

Лабораторные показатели:

Часто: повышение азота мочевины крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности амилазы в плазме крови, гипопротеинемия.

Нечасто: повышение креатинина в крови, гипокальциемия, гипонатриемия, гипогликемия.

Со стороны дыхательной системы:

Часто: пневмония.

Реакции, характерные для антибиотиков:

Псевдомембранозный колит.

[1]Повышение активности АЛТ и АСТ отмечали чаще после окончания терапии тигециклином.

В ходе объединенного анализа клинических данных 13 исследований 3-й и 4-й фазы по применению тигециклина по зарегистрированным и незарегистрированным показаниям выявлена большая общая летальность (т.е. смерть от любых причин, в том числе не связанных с лечением) у пациентов с тяжелыми инфекциями, получавших тигециклин. Общая летальность у пациентов, получавших тигециклин, составила 4% (150/3788), препараты сравнения — 3% (110/3646), разница относительного риска летального исхода — 0,6% (доверительный интервал (ДИ): 0,1–1,2). Причины повышения общей летальности у пациентов, получавших тигециклин, не установлены. В целом летальные исходы были результатом ухудшения течения инфекции, осложнений инфекции или сопутствующих заболеваний.

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 в этих исследованиях не было выявлено.

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

Безопасность тигециклина была также исследована у 58 пациентов детского возраста (8–11 лет) с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (15 пациентов), осложненными интраабдоминальными инфекциями (24 пациента) или внебольничной пневмонией (19 пациентов). Профиль побочных эффектов 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.

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 удаление тигециклина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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. При введении через Т-образный катетер тигециклин, растворенный в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы для инъекций, совместим с амикацином, добутамином, допамиином, гентамицином, галоперидолом, раствором Рингера лактата, лидокаином, метоклопрамидом, морфином, норэпинефрином, пиперациллином/тазобактамом (лекарственная форма, содержащая этилендиаминтетраацетат - ЭДТА), калия хлоридом, пропофолом, ранитидином, теофиллиином и тобрамицином.

Несовместимость

При применении через Т-образный катетер тигециклин несовместим с амфотерицином В, амфотерицином В липосомальным, диазепамом, эзомепразолом и омепразолом.

Варфарин

При сопутствующем применении тигециклина и варфарина (однократной дозы 25 мг) наблюдается снижение клиренса R- 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 его применении 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 средств.

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.

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

Пероральные контрацептивы

При применении антибиотиков одновременно с пероральными контрацептивами эффективность контрацептивов может снижаться.

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

Особые указания

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

Для выбора и коррекции антибактериальной терапии по возможности следует проводить микробиологическую идентификацию возбудителя и определять его чувствительность к тигециклину. Тигециклин может использоваться для эмпирической антибактериальной монотерапии до получения результатов микробиологических тестов.

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.

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

Пациенты, у которых на фоне лечения тигециклином отмечаются изменения результатов печеночных тестов, должны наблюдаться для своевременного выявления признаков нарушений функции печени (зарегистрированы единичные случаи значительных нарушений функции печени и печеночной недостаточности) и оценки соотношения пользы и риска продолжения терапии тигециклином. Нежелательные реакции могут развиваться уже после того, как терапия была завершена.

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

Псевдомембранозный колит различной степени тяжести отмечают при приеме практически всех антибактериальных препаратов, 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 осложненными интраабдоминальными инфекциями вследствие прободения кишечника или пациентам с начинающимся сепсисом или септическим шоком следует обязательно рассмотреть целесообразность применения комбинированной антибактериальной терапии.

Применение тигециклина, как и любого другого антибиотика, может способствовать избыточному росту невосприимчивых микроорганизмов, включая грибы. Во время лечения пациенты должны находиться под пристальным контролем. При диагностике суперинфекции следует принять надлежащие меры.

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.

Опыт применения тигециклина для лечения инфекций у пациентов с сопутствующими заболеваниями тяжелого течения ограничен.

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

Имеются сообщения о развитии острого панкреатита на фоне приема тигециклина, в некоторых случаях с летальным исходом. Необходимо проявлять осторожность при применении тигециклина у пациентов с подозрением на острый панкреатит (клинические симптомы или соответствующие изменения лабораторных показателей). Известно о случаях развития острого панкреатита у пациентов, не имевших факторов риска развития данного заболевания. Обычно симптомы панкреатита исчезают после отмены препарата. Необходимо учитывать возможность его отмены у пациентов с симптомами панкреатита.

В проспективном анализе результатов клинических исследований было отмечено некоторое увеличение общей летальности (т.е. смерть от любых причин) в группе пациентов, получавших тигециклин, по сравнению с группой пациентов, получавших препараты сравнения. Поэтому тигециклин должен применяться только в случаях отсутствия альтернативной терапии.

Применение у детей

Данные о применении тигециклина у детей ограничены. Поэтому его применение рекомендовано в тех ситуациях, когда альтернативная антибактериальная терапия недоступна.

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

Боль в области живота — часто встречающийся побочный эффект у детей, так же как и у взрослых. Следует учитывать, что боль в области живота может быть связана с развитием панкреатита. В случае развития панкреатита терапия тигециклином должна быть прекращена.

До начала терапии тигециклином, а также регулярно во время терапии следует контролировать функциональные пробы печени, параметры системы свертывания крови, гематологические параметры, концентрацию амилазы и липазы.

Тигециклин не следует применять у детей в возрасте младше 8 лет из-за недостатка данных об эффективности и безопасности в данной группе, а также в виду изменения окраски зубов (см. раздел «Способ применения» и «Побочные действия»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг.

По 50 мг тигециклина в бесцветный, прозрачный флакон из стекла типа I вместимостью 5 мл, укупоренный бромбутиловой пробкой, обжатый алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой оранжевого цвета типа «флип-офф». По одному флакону с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Срок годности

2 года.

Не использовать после срока, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Гланд Фарма Лимитед, Индия

Участки № 143-148, 150-151, возле Гандимайсамма Кросс Роудз, Д.П. Палли, Дандигал Пост, Дандигал - Мандал, округ Медчал-Малкаджигири, Хайдарабад-500 043, Телангана, Индия, Доммара Почампалли (В.), Дандигал Гандимайсамма (М), Медчал-Малкаджири (Округ).

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:
ООО «Нанолек», Россия.
127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, д. 68/70, стр.1, этаж 2, пом. I, ком. 23-37,
тел.: +7 (495) 648-26-87, эл. почта: info@nanolek.ru.

Претензии потребителей направлять по адресу:
127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23-37,
тел.: + 7 (495) 648-26-87, эл. почта: gmp@nanolek.ru.

Менеджер по регистрации
стратегических проектов ООО «Нанолек» Ю.А. Чесарева