

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТИГАЦИЛ®

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг

Вайет Ледерле С.р.Л., Италия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « ____ » ____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <u>Механизм действия</u> Антибиотик тигециклин принадлежит к классу глицилциклинов,	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <u>Механизм действия</u> 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 <i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Escherichia coli</i>. <u>Механизм развития устойчивости</u> Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение. Была продемонстрирована перекрестная резистентность между тигециклином и миноциклином резистентными изолятами в группе <i>Enterobacteriaceae</i>, опосредованная эффлюксными насосами, обеспечивающими множественную лекарственную устойчивость. Отсутствует перекрестная резистентность, обоснованная мишенью действия, между тигециклином и большинством классов антибиотиков. Тигециклин подвергается воздействию хромосомальных	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 <i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Escherichia coli</i>. <u>Механизм развития резистентности</u> Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение. Однако в недавних исследованиях резистентность к тигециклину была обнаружена у энтеробактерий и других микроорганизмов, вызванная эффлюксом и мутациями в рибосомном белке. Была продемонстрирована перекрестная резистентность между тигециклином и миноциклином резистентными изолятами в группе <i>Enterobacteriaceae</i>, опосредованная эффлюксными насосами, обеспечивающими множественную лекарственную устойчивость. Отсутствует перекрестная резистентность, обоснованная мишенью
--	--

эффлюксных насосов <i>Proteae</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. В целом, микроорганизмы, принадлежащие к группе <i>Proteae</i>, (<i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp. и <i>Morganella</i> spp.), менее чувствительны к тигециклину, чем другие представители <i>Enterobacteriaceae</i>. Пониженная чувствительность представителей обеих групп к тигециклину обусловлена сверхэкспрессией гена неспецифического активного выведения AcrAB. Описана пониженная чувствительность к тигециклину и <i>Acinetobacter baumannii</i>. <u>Контрольные значения МПК</u> Ниже перечислены контрольные значения МПК, установленные Европейской рабочей группой по тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST). <i>Staphylococcus</i> spp. $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л (S – чувствительные, R-резистентные) <i>Streptococcus</i> spp., кроме <i>S. pneumoniae</i> $S \leq 0,25$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л <i>Enterococcus</i> spp. $S \leq 0,25$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л <i>Enterobacteriaceae</i> $S \leq 1^{(*)}$ мг/л и $R > 2$ мг/л. Вне зависимости от вида возбудителя $S \leq 0,25$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л. (^{*)} Отмечена сниженная активность тигециклина <i>in vitro</i> против <i>Proteus</i>, <i>Providencia</i> и <i>Morganella</i> spp. Тигециклин доказал свою эффективность для лечения	действия, между тигециклином и большинством классов антибиотиков. Тигециклин подвергается воздействию хромосомальных эффлюксных насосов <i>Proteae</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. В целом, микроорганизмы, принадлежащие к группе <i>Proteae</i>, (<i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp. и <i>Morganella</i> spp.), менее чувствительны к тигециклину, чем другие представители <i>Enterobacteriaceae</i>. Пониженная чувствительность представителей обеих групп к тигециклину обусловлена сверхэкспрессией гена неспецифического активного выведения AcrAB. Описана пониженная чувствительность к тигециклину и <i>Acinetobacter baumannii</i>. <i>In vitro</i> чувствительность бактерий к тигециклину Выберите только одну методологию определения чувствительности к антимикробным препаратам (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) или справочную информацию FDA, соответствующую локальным требованиям. Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) не опубликовал критерии чувствительности к тигециклину). При проведении диско-диффузионного метода используются диски, пропитанные 15 мкг тигециклина. Справочная информация EUCAST (для стран, использующих EUCAST)
--	---

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 превышающие 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

Грам-положительные аэробы:

Enterococcus spp.[†]

Enterococcus avium

Enterococcus casseliflavus

*Enterococcus faecalis** (включая чувствительные к ванкомицину

Пороговые значения для минимальной подавляющей концентрации (МПК) и диаметра зоны подавления роста, установленные Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), следующие.

Таблица 1. Пороговые значения EUCAST

Микроорганизм	МПК (мг/л)	Диаметр зоны подавления роста (мм)
	≤ 4 (Чувствительные)/ >P (Резистентные)	≥ 4 (Чувствительные)/ <P (Резистентные)
<i>Enterobacteriales</i> (<i>Enterobacteriaceae</i>): <i>Escherichia coli</i> и <i>Citrobacter koseri</i> : ^(*)	≤ 0.5 / > 0.5	≥ 18 / < 18 ^(*)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0.5 / > 0.5	≥ 19 / < 19
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 0.25 / > 0.25	≥ 20 / < 20
<i>Enterococcus faecium</i>	≤ 0.25 / > 0.25	≥ 22 / < 22
<i>Streptococcus</i> групп А, В, С и G	≤ 0.125 / > 0.125	≥ 19 / < 19

Пороговые значения ФК/ФД (не видоспецифические)

≤ 0.5 / > 0.5

^(*)Для других энтеробактерий активность тигециклина варьируется от недостаточной в отношении *Proteus* spp., *Morganella morganii* и *Providencia* spp. к вариабельной у других видов.

^(*)Пороговые значения диаметра зоны подавления роста установлены только для

штаммы) <i>Enterococcus faecalis</i> (включая резистентные к ванкомицину штаммы) <i>Enterococcus gallinarum</i> <i>Staphylococcus aureus</i> *(включая метициллин-чувствительные и резистентные штаммы) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая метициллин-чувствительные и резистентные штаммы) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Группа <i>Streptococcus anginosus</i> * (включая <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> и <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * (пенициллин- чувствительные штаммы) Группа <i>Streptococci viridans</i> <u>Грам-отрицательные аэробы:</u> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> *	<i>E. coli</i>. Для <i>S. koseri</i> используют метод определения МПК. ФК – фармакокинетика. ФД – фармакодинамика. Имеются клинические данные об эффективности тигециклина в отношении анаэробных бактерий при полимикробных интраабдоминальных инфекциях, однако корреляция между значениями МПК, данными ФК/ФД и клиническим исходом не была выявлена. Таким образом, пороговые значения для определения чувствительности не установлены. Диапазоны контроля качества для определения чувствительности EUCAST приведены в следующей таблице. <table><tr><th colspan="3">Таблица 2. Допустимые диапазоны контроля качества для определения чувствительности (EUCAST)</th></tr><tr><th>Микроорганизм</th><th>МПК диапазон (мг/л)</th><th>Диаметр зоны подавления роста (мм)</th></tr><tr><td><i>Escherichia coli</i> ATCC 25922</td><td>0.03-0.25</td><td>20-27</td></tr><tr><td><i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213</td><td>0.03-0.25</td><td>19-25</td></tr><tr><td><i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212</td><td>0.03-0.125</td><td>20-26</td></tr><tr><td><i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619</td><td>0.016-0.125</td><td>24-30</td></tr><tr><td colspan="3">ATCC = Американская коллекция типовых культур</td></tr></table>	Таблица 2. Допустимые диапазоны контроля качества для определения чувствительности (EUCAST)			Микроорганизм	МПК диапазон (мг/л)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.03-0.25	20-27	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.03-0.25	19-25	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.03-0.125	20-26	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.016-0.125	24-30	ATCC = Американская коллекция типовых культур		
Таблица 2. Допустимые диапазоны контроля качества для определения чувствительности (EUCAST)																						
Микроорганизм	МПК диапазон (мг/л)	Диаметр зоны подавления роста (мм)																				
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.03-0.25	20-27																				
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.03-0.25	19-25																				
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.03-0.125	20-26																				
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.016-0.125	24-30																				
ATCC = Американская коллекция типовых культур																						
Справочная информация по медицинскому применению препарата, FDA (требование FDA США для																						

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:

зарегистрированного в США)

Для получения конкретной информации о критериях интерпретации чувствительности и связанных с ними методов тестирования и стандартов контроля качества, признанных FDA для этого препарата, см.: <https://www.fda.gov/STIC>.

Для удобства пороговые значения FDA указаны в таблице ниже.

Таблица 3: Пороговые значения FDA

Микроорганизм	Минимальные подавляющие концентрации (мкг/мл)			Диско-диффузионный метод (Диаметр зоны в мм)		
	Ч	У	Р	Ч	У	Р
<i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллин-резистентные штаммы)	≤0.5 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus spp.</i> отличные от <i>S. pneumoniae</i>	≤0.25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.06 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (включая чувствительные к ванкомицину штаммы)	≤0.25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.25 ^a	-	-	≥19	-	-
Анаэробы ^b	≤4	8	≥16	-	-	-
Ч = Чувствительные; У = Умеренно-резистентные; Р = Резистентные						

Для диско-диффузионного метода используются бумажные диски, пропитанные

Bacteroides 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 «Фармакодинамика».

‡ серология

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

15 мкг тигециклина

а Текущее отсутствие резистентных штаммов не позволяет интерпретировать какие-либо результаты, кроме как «Чувствительные». Штаммы, дающие результаты МПК, указывающие на категорию «Нечувствительные», должны быть отправлены в референс-лабораторию для дальнейшего тестирования.

б Отмечена сниженная активность тигециклина *in vitro* против *Morganella* spp., *Proteus* spp. and *Providencia* spp.

в Разведение в агаре

Соотношение ФК/ФД

Ограниченные данные на животных указывают на то, что площадь под кривой «концентрация – время» (AUC)/МПК является фармакодинамическим показателем, лучше всего связанным с исходом. Фармакодинамические исследования на людях указывают на взаимосвязь между AUC/МПК и клинической, а также микробиологической эффективностью.

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 превышающие 2 мг/л.

Имеются лишь ограниченные данные о клинической эффективности тигециклина при энтерококковых инфекциях. Тем не менее, показана

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)_{0-12ч} составила 2349 ± 850 нг•час/мл.	положительная реакция на лечение тигециклином полимикробных интраабдоминальных инфекций. <u>Чувствительность</u> Распространенность приобретенной резистентности у отдельных видов бактерий может варьировать в зависимости от времени и географического положения.
<u>Метаболизм</u> 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 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, из чего можно заключить отсутствие необратимого ингибитора этих изоферментов. <u>Выведение</u> Отмечено, что 59 % назначенной дозы выводится через кишечник (при этом большая часть неизмененного тигециклина поступает в желчь), а 33 % выводится почками. Дополнительные пути выведения	Микроорганизм <u>Обычно чувствительные виды</u> <i>Gramположительные аэробы</i> <i>Enterococcus</i> spp.† (включая резистентные к ванкомицину штаммы) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>* (включая резистентные к метициллину штаммы) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая резистентные к метициллину штаммы) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>† Группа <i>Streptococci viridans</i>† <u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i>* <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Legionella pneumophila</i>*

— глюкозуризация 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.	<i>Moraxella catarrhalis</i>* <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Анаэробы</u> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i>* <i>Peptostreptococcus</i> spp. † <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
В исследованиях <i>in vitro</i> с использованием клеточной линии с гиперпродукцией Р-гликопротеина было установлено, что тигециклин является субстратом Р-гликопротеина. Возможный вклад транспорта, опосредованного Р-гликопротеина, в действие тигециклина неизвестен.	<u>Другие микроорганизмы</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycobacterium abscessus</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Печеночная недостаточность</i> 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. <i>Почечная недостаточность</i> У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30	Виды, с потенциалом развития приобретенной резистентности <u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>* <i>Klebsiella pneumoniae</i>* <i>Morganella morganii</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Анаэробы</u>

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 почечной функцией. <i>Пожилые пациенты</i> Фармакокинетика тигециклина у пожилых, в целом, не отличалась от других возрастных групп. <i>Пол</i> Клинически значимые различия клиренса тигециклина у мужчин и женщин не установлены.	<i>Группа Bacteroides fragilis†</i> <i>Parabacteroides distasonis</i> Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью <i>Грамотрицательные аэробы</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * обозначает виды, в отношении которых считается, что активность была удовлетворительно продемонстрирована в клинических исследованиях. † в клинических исследованиях была продемонстрирована активность в отношении чувствительного к ванкомицину <i>Enterococcus faecalis</i> ; чувствительных к пенициллину пневмококков; среди зеленящих стрептококков для группы <i>Streptococcus anginosus</i> (включая <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> и <i>S. constellatus</i>); среди <i>Peptostreptococcus</i> spp. для <i>P. micros</i> ; среди <i>Bacteroides</i> spp. для <i>B. fragilis</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>B. ovatus</i> и <i>B. vulgatus</i> .
<i>Раса</i> Клиренс тигециклина не зависит от расы. <i>Масса тела</i> 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.	Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Поскольку тигециклин вводят внутривенно, он характеризуется 100 % биодоступностью. <i>Распределение</i> При концентрациях от 0,1 до 1,0 мкг/мл связывание тигециклина с белками плазмы <i>in vitro</i> 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» ($AUC_{0-12ч}$) составила 2349 ± 850 нг•час/мл. <i>Метаболизм</i> 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 эпитмер 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 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, из чего можно заключить отсутствие необратимого ингибитора этих изоферментов. <i>Выведение</i> 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-гликопротеина, в действие тигециклина неизвестен.

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 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.

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 почечной функцией. <i>Пожилые пациенты</i> Фармакокинетика тигециклина у пожилых, в целом, не отличалась от других возрастных групп. <i>Пол</i> Клинически значимые различия клиренса тигециклина у мужчин и женщин не установлены. <i>Раса</i> Клиренс тигециклина не зависит от расы. <i>Масса тела</i> 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.
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ <u>Беременность</u> Результаты исследований на животных показывают, что тигециклин	ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ <u>Беременность</u> Результаты исследований на животных показывают, что тигециклин

проникает через плаценту и обнаруживается в тканях плода. Тигацил[®], как и другие антибактериальные препараты класса тетрациклинов, может вызывать необратимое изменение цвета молочных зубов и обратимое подавление роста костей при применении в течение II и III триместров беременности (см. раздел «Особые указания»). При применении тигециклина наблюдалось снижение массы плода у крыс и кроликов (с соответствующими задержками в оссификации). В доклинических исследованиях безопасности 14С-меченный тигециклин проникал через плаценту и обнаруживался в тканях плода, в том числе в костной ткани. У крыс и кроликов наблюдалось небольшое снижение массы плода и повышение частоты малых аномалий развития скелета (задержка оссификации костей) при назначении тигециклина при экспозиции, превышавшей экспозицию у человека при применении суточной дозы препарата в 4,7 и 1,1 раз, основываясь на экспозиции (AUC) у крыс и кроликов соответственно. Не обнаружено тератогенного эффекта тигециклина на крыс или кроликов. В период беременности применение препарата Тигацил[®] допустимо лишь в случае крайней необходимости, когда польза для матери, превосходит возможный риск для плода. Опыта применения препарата Тигацил[®] в период родов нет. <u>Период грудного вскармливания</u>	проникает через плаценту и обнаруживается в тканях плода. Тигацил[®], как и другие антибактериальные препараты класса тетрациклинов, может вызывать необратимое изменение цвета молочных зубов и обратимое подавление роста костей при применении в течение II и III триместров беременности (см. раздел «Особые указания»). При применении тигециклина наблюдалось снижение массы плода у крыс и кроликов (с соответствующими задержками в оссификации). В доклинических исследованиях безопасности 14С-меченный тигециклин проникал через плаценту и обнаруживался в тканях плода, в том числе в костной ткани. У крыс и кроликов наблюдалось небольшое снижение массы плода и повышение частоты малых аномалий развития скелета (задержка оссификации костей) при назначении тигециклина при экспозиции, превышавшей экспозицию у человека при применении суточной дозы препарата в 4,7 и 1,1 раз, основываясь на экспозиции (AUC) у крыс и кроликов соответственно. Не обнаружено тератогенного эффекта тигециклина на крыс или кроликов. В период беременности применение препарата Тигацил[®] допустимо лишь в случае крайней необходимости, когда польза для матери, превосходит возможный риск для плода. Опыта применения препарата Тигацил[®] в период родов нет. <u>Период грудного вскармливания</u>
---	---

Данных о поступлении тигециклина в грудное молоко у человека нет. Имеющиеся данные исследований фармакодинамики/токсичности на животных показали, что тигециклин/метаболиты выделяются в грудное молоко. При необходимости применения тигециклина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.	Данных о поступлении тигециклина в грудное молоко у человека нет. Имеющиеся данные исследований на животных показали, что тигециклин/метаболиты выделяются в грудное молоко. При необходимости применения тигециклина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.
<u>Фертильность</u> Влияние тигециклина на фертильность у человека не изучалось. Доклинические исследования тигециклина, проведенные на крысах, не указывают на негативное воздействие на фертильность или репродуктивную способность.	<u>Фертильность</u> Влияние тигециклина на фертильность у человека не изучалось. Доклинические исследования тигециклина, проведенные на крысах, не указывают на негативное воздействие на фертильность или репродуктивную способность.

Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации»



Осипова С.А.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2023 № 14429
(Входящий МЗ №4241306)