

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТИГЕЦИКЛИН Дж**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Тигециклин Дж**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Тигециклин**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий**Состав:**

Состав на 1 флакон:

действующее вещество: тигециклин 50,00 мг;*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 100,00 мг, натрия гидроксид q.s. (pH = 4,5-5,5), хлористоводородная кислота q.s. (pH = 4,5-5,5).**Описание:** оранжевый лиофилизированный порошок или пористая масса.**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 рибосом 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 ингибирующей концентрации (МИК) 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.

131703

Была продемонстрирована перекрестная резистентность между тигециклином и миноциклином резистентными изолятами в группе *Enterobacteriaceae*, опосредованная эффлюксными насосами, обеспечивающими множественную лекарственную устойчивость. Отсутствует перекрестная резистентность, обоснованная мишенью действия, между тигециклином и большинством классов антибиотиков.

Тигециклин подвергается воздействию хромосомальных эффлюксных насосов *Proteae* и *Pseudomonas aeruginosa*. В целом, микроорганизмы, принадлежащие к *Proteae* (*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 неспецифического активного выведения AcrAB. Описана пониженная чувствительность к тигециклину и *Acinetobacter baumannii*.

Контрольные значения МИК

Ниже перечислены контрольные значения МИК, установленные Европейской рабочей группой по тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST).

Возбудители	Чувствительные	Резистентные
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 0,5$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
<i>Streptococcus spp.</i> , кроме <i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,25$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
<i>Enterococcus spp.</i>	$\leq 0,25$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 мг/л*	> 2 мг/л
Вне зависимости от вида возбудителя	$\leq 0,25$ мг/л	$> 0,5$ мг/л

* Отмечена сниженная активность тигециклина *in vitro* в отношении *Proteus spp.*, *Providencia spp.* и *Morganella spp.*

Тигециклин доказал свою эффективность для лечения интраабдоминальных инфекций, вызванных анаэробными бактериями, независимо от показателей МИК, фармакокинетических / фармакодинамических параметров. В связи с вышесказанным контрольные значения МИК не представлены. Следует отметить широкий диапазон МИК 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 аэробные микроорганизмы:

Enterococcus spp. *

Enterococcus avium

Enterococcus casseliflavus

Enterococcus faecalis * (включая чувствительные к ванкомицину штаммы)

Enterococcus faecalis (включая резистентные к ванкомицину штаммы)

Enterococcus gallinarum

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

Staphylococcus epidermidis (включая метициллин-чувствительные и резистентные штаммы)

Staphylococcus haemolyticus

Streptococcus agalactiae *

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

Streptococcus pyogenes *

Streptococcus pneumoniae * (пенициллин-чувствительные штаммы)

группа *Streptococci viridans*

Грамотрицательные аэробные микроорганизмы

Aeromonas hydrophilia

Citrobacter freundii *

Citrobacter koseri

Escherichia coli *

Haemophilus influenzae *

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila *

Анаэробы

Clostridium perfringens *

Peptostreptococcus spp. *

Peptostreptococcus micros *

Prevotella spp.

Виды, у которых возможно развитие приобретенной устойчивости

Грамотрицательные аэробные микроорганизмы:

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae *

Klebsiella pneumoniae *

Morganella morganii

Providencia spp.

Proteus spp.

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробы:

Bacteroides fragilis group

Микроорганизмы, обладающие природной устойчивостью

Грамотрицательные аэробы:

Pseudomonas aeruginosa.

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

Фармакокинетика

Всасывание

Поскольку тигециклин вводится 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 составляет 500-700 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 составляет 866 ± 233 нг/мл при 30-минутной инфузии и 634 ± 97 нг/мл при 60-минутной инфузии. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)_{0-12 ч} составила 2349 ± 850 нг^хчас/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: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Он не является ни конкурентным ингибитором, ни необратимым ингибитором цитохрома P450.

Выведение

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

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

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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 шкале Чайлд-Пью), общий клиренс тигециклина снижается на 25% и 55%, соответственно, а период полувыведения удлиняется на 23% и 43%, соответственно.

Почечная недостаточность

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

Пожилые пациенты

Фармакокинетика тигециклина у пациентов пожилого возраста, 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 больных 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

Взрослые

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- внебольничная пневмония.

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 из компонентов препарата или к антибиотикам группы тетрациклинов.

С осторожностью

Тяжелая печеночная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Результаты исследований на животных показывают, что тигециклин проникает через плаценту и обнаруживается в тканях плода. При применении тигециклина наблюдалось снижение массы плода у крыс и кроликов (с соответствующими задержками в оссификации) и потеря плода у кроликов. Не обнаружено тератогенного эффекта тигециклина у крыс и кроликов. В доклинических исследованиях безопасности ¹⁴C-меченый 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. Наблюдалось повышение частоты потери плода у кроликов при экспозиции, превышавшей экспозицию у человека при применении суточной дозы препарата в 1.1 раз, основываясь на экспозиции (AUC) у кроликов

в дозах, дающих минимальную токсичность для материнского организма. В период беременности применение препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж 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 через 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 шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекция дозы. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) следует снизить дозу препарата на 50%. Начальная доза препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж должна составлять 100 мг, а в последующем препарат применяют по 25 мг каждые 12 часов. При применении препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж 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

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы.

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.

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

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

Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата

Приготовление

Перед применением следует растворить содержимое каждого флакона препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж в 0,9% растворе натрия хлорида, 5% растворе декстрозы для инъекций или растворе Рингера лактата в количестве 5,3 мл для получения готового раствора с концентрацией тигециклина 10 мг/мл (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 вместимостью 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 препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж можно хранить 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). В случае если температура хранения выше 25°C, готовый раствор следует использовать немедленно. Сразу после разведения готового раствора с помощью 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы для инъекций конечный раствор для инфузии можно хранить в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C не более 48 часов.

Введение

ТИГЕЦИКЛИН Дж следует вводить внутривенно через отдельную инфузионную систему или через Т-образный катетер. Если внутривенный катетер используется для последовательного введения нескольких лекарственных препаратов, то его необходимо промыть перед инфузией препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж 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.

«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* ($\geq 1/10$); *часто* (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); *нечасто* (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); *редко* (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$); *очень редко* ($\leq 1/10\ 000$), *частота неизвестна* (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения 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).

Редко: гипофибриногенемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Частота неизвестна: анафилактические/анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: снижение аппетита.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: извращение вкуса.

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: флебит.

Нечасто: тромбофлебит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота, рвота, диарея.

Часто: боль в животе, диспепсия.

Нечасто: острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) *, гипербилирубинемия.

Нечасто: желтуха.

Частота неизвестна: выраженные нарушения функции печени и печеночная недостаточность,

холестаза.

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Часто: зуд, сыпь.

Частота неизвестна: тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения 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 и инструментальные данные:

Часто: повышение азота мочевины крови, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови, повышение активности амилазы в плазме крови, гипопроотеинемия.

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

Нарушения со стороны дыхательной системы:

Часто: пневмония.

Реакции, характерные для антибиотиков: псевдомембранный колит.

* Повышение активности АЛТ и АСТ отмечали чаще после окончания терапии тигециклином.

В ходе объединенного анализа клинических данных 13 исследований 3 и 4 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), у препаратов 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 препарата в этих исследованиях не было выявлено. В открытом фармакокинетическом исследовании с однократной эскалацией дозы безопасность тигециклина исследовалась на 25 пациентах детского возраста (от 8 до 16 лет),

которые недавно перенесли инфекционное заболевание. Профиль побочных эффектов у детей был в целом схож с таковым у взрослых. Безопасность тигециклина была также исследована на 58 пациентах 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 удаления тигециклина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместимость / несовместимость с лекарственными препаратами 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, допамина гидрохлоридом, гентамицином, галоперидолом, раствором Рингера лактата, лидокаина гидрохлоридом, метоклопрамидом, морфином, норэпинефрином, пиперациллином/тазобактамом (лекарственная форма, содержащая этилендиаминтетраацетат - ЭДТА), калия хлоридом, пропופолом, ранитидина гидрохлоридом, теофиллином 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-варфарина и S-варфарина на 40% и 23%, повышение AUC варфарина на 68% и 29% соответственно. Механизм такого взаимодействия до настоящего времени не установлен. Поскольку тигециклин увеличивает как ПВ/МНО, так и АЧТВ, при

применении тигециклина одновременно с антикоагулянтами необходимо внимательно следить за результатами соответствующих коагуляционных проб.

Варфарин не изменяет фармакокинетический профиль тигециклина.

Ингибиторы или индукторы изоферментов системы цитохрома P450

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

Исследования *in vitro* показали, что тигециклин не подавляет метаболизм, опосредованный следующими шестью изоферментами цитохрома P450: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4.

Дигоксин

ТИГЕЦИКЛИН Дж 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 ТИГЕЦИКЛИН Дж совместно с дигоксином коррекция дозы не требуется.

Ингибиторы или индукторы Р-гликопротеина

Одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина (например, кетоконазола или циклоспорина) или индукторов Р-гликопротеина (например, рифапимицина) 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.

Ингибиторы кальциневрина

Одновременное применение тигециклина и ингибиторов кальциневрина, таких как такролимус и циклоспорин может привести к повышению минимальных концентраций ингибиторов кальциневрина в плазме крови. Следовательно, во время терапии тигециклином следует контролировать концентрации ингибиторов кальциневрина в плазме крови, чтобы избежать развития лекарственной токсичности.

Особые указания

Чтобы уменьшить развитие резистентности и обеспечить эффективность терапии необходимо применять 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 Дж может использоваться для эмпирической антибактериальной монотерапии до получения результатов микробиологических тестов.

Антибиотики, принадлежащие к классу глицилциклинов, имеют структурное сходство с антибиотиками класса тетрациклинов. ТИГЕЦИКЛИН Дж 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 в крови, азотемии, ацидозу и гипофосфатемии.

Применение тигециклина у пациентов с известной повышенной чувствительностью к антибиотикам тетрациклинового ряда противопоказано.

Анафилактические/анафилactoидные 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. Развитие нежелательных реакций возможно уже после завершения терапии.

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 Дж. Необходимо учитывать возможность такого диагноза в случае возникновения диареи во время или после завершения лечения.

При подозрении на диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, или подтверждения данного диагноза может потребоваться прекращение использования антибактериальных препаратов, 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 препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж, 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 препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж для лечения инфекций у пациентов с сопутствующими заболеваниями тяжелого течения ограничен.

Применение препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж в период формирования зубов может привести к изменению цвета зубов на желтый, серый, коричневый.

Имеются сообщения о развитии острого панкреатита на фоне применения тигециклина, в некоторых случаях с летальным исходом.

Необходимо проявлять осторожность при применении препарата ТИГЕЦИКЛИН Дж 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 отмены препарата у пациентов с симптомами панкреатита.

До начала терапии препаратом ТИГЕЦИКЛИН Дж, а также регулярно во время терапии следует контролировать параметры системы свертывания крови, включая фибриноген (см. раздел «Побочное действие»).

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 препарат ТИГЕЦИКЛИН Дж должен применяться только в случаях отсутствия альтернативной терапии.

Применение у детей

Данные о применении тигециклина у детей ограничены. Поэтому применение препарата 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 также, как и у взрослых. Следует учитывать, что боль в области живота может быть связана с развитием панкреатита. В случае развития панкреатита, терапия препаратом ТИГЕЦИКЛИН Дж должна быть прекращена.

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

ТИГЕЦИКЛИН Дж 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. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния тигециклина на способность к управлению транспортом и работе с механизмами не проводились. У пациентов, получающих тигециклин, возможно головокружение, которое может повлиять на способность к вождению и работе с механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг.

По 50 мг тигециклина во флакон прозрачного стекла 1-го гидролитического класса (USP тип I), укупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обкатанной алюминиевым кольцом, возможно наличие пластикового колпачка.

На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку; по 5 флаконов на пластиковый поддон, по 1 поддону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для стационаров: по 50 мг тигециклина во флакон прозрачного стекла 1-го гидролитического класса (USP тип I), укупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обкатанной алюминиевым кольцом, возможно наличие пластикового колпачка.

На флакон наклеивают этикетку.

По 25, 50 и 100 флаконов вместе с соответствующим количеством инструкций по применению в коробку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

131703

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Участок 55, Фаза-3, Биотек Парк, Каркапатла (Вилладж), Маркук (М), Сиддипет (Дистрикт),
Телангана, 502 279, Индия

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Джодас Экспоим», Россия.

140202, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

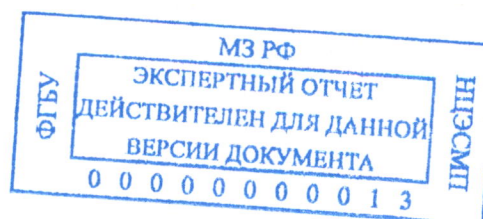
Телефон: (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

Директор по экономике



Джиоти Лумба



131703