

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тигецивер

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тигецивер 50 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тигециклин.

Каждый флакон содержит 50 мг тигециклина

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бетадекса сульфобутилат натрия (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса желтовато-оранжевого цвета. Восстановленный раствор: прозрачный, от желтого до оранжевого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Тигецивер показан к применению у взрослых и детей в возрасте старше 8 лет.

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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) следует снизить дозу препарата на 50 %. Начальная доза тигециклина должна составлять 100 мг, а 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.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (клиренс креатинина <50 мл/мин) может происходить кумуляция вспомогательного вещества препарата бетадекса сульфобутилата натрия. Таким пациентам препарат следует назначать в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск. В подобных ситуациях необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина в плазме крови и, в случае ее повышения, следует прекратить применение препарата Тигецивер и рассмотреть возможность применения препарата тигециклина других производителей, не содержащего в составе в качестве вспомогательного вещества бетадекса сульфобутилата натрия (см. раздел 4.4.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Дети

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 4.4.).

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.

Способ применения

Препарат Тигецивер предназначен для внутривенного капельного введения в течение 30-60 мин. Препарат Тигецивер вводится через отдельную инфузионную систему или Т-образный катетер.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к тигециклину или к антибиотикам класса тетрациклинов, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Тяжелая печеночная недостаточность
- Почечная недостаточность средней или тяжелой степени

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 находиться под наблюдением 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.

Вспомогательное вещество бетадекса сульфобутилат натрия может накапливаться в почечных канальцах, в связи с чем состояние пациентов следует регулярно контролировать с целью выявления признаков почечной недостаточности. Для этого необходимо проводить лабораторные исследования, в частности, определять концентрацию креатинина в плазме крови (см. раздел 4.2.).

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 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 препарата Тигецивер во время развития зубов (вторая половина беременности, младенчество и детский возраст до 8 лет) может привести к постоянному изменению цвета зубов (желто-серовато-коричневый). Эта нежелательная реакция является более частой при долгосрочном применении тетрациклинов, но отмечалась и после многократных краткосрочных курсов терапии. Также сообщалось о гипоплазии эмали. Если Тигецивер применяется во II или III триместре беременности, следует сообщить пациентке о потенциальном риске для плода. Применение препарата Тигецивер во II или III триместрах беременности, в младенческом и детском возрасте до 8 лет может вызвать обратимое ингибирование роста костей. Все тетрациклины образуют стабильный комплекс с кальцием в любой формирующей кость ткани. Если Тигецивер применяется во II или III триместре беременности, следует сообщить пациентке о потенциальном риске для плода.

Имеются сообщения о развитии острого панкреатита на фоне применения 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 отмены препарата у пациентов с симптомами панкреатита.

До начала терапии тигециклином, а также регулярно во время терапии следует контролировать параметры системы свертывания крови, включая фибриноген (см. раздел 4.8.).

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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит бетадекса сульфобутилат натрия в качестве вспомогательного вещества, поэтому при применении препарата у детей следует контролировать функцию почек.

Дети

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 уделить особое внимание 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 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 препарата у данной группы, а также ввиду изменения окраски зубов (см разделы 4.2., 4.8.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 лактат.

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 %, и повышение AUC варфарина на 68 % и 29 % соответственно. Механизм такого взаимодействия до настоящего времени не установлен. Поскольку тигециклин может удлинять как ПВ/МНО, так и АЧТВ, при применении тигециклина одновременно с антикоагулянтами необходимо внимательно следить за результатами соответствующих коагуляционных проб. Варфарин не изменяет фармакокинетический профиль тигециклина.

Ингибиторы или индукторы изоферментов системы цитохрома P450

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

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

Дигоксин

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

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

Пероральные контрацептивы

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

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

Ингибиторы кальциневрина

Одновременное применение 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.

В связи с наличием в составе препарата Тигецивер вспомогательного вещества бетадекса сульфобутилат натрия и отсутствием информации о его совместимости с другими лекарственными препаратами, препарат Тигецивер не допускается смешивать или вводить одновременно (в том числе через один Т-образный катетер) с другими лекарственными препаратами; помимо перечисленных выше в подразделе «Совместимость».

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Результаты исследований на животных показывают, что тигециклин проникает через плаценту и обнаруживается в тканях плода. Тигецивер, 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 4.4.). При применении тигециклина наблюдалось снижение массы плода у крыс и кроликов (с соответствующими задержками в оссификации). В доклинических исследованиях безопасности ¹⁴C-меченный тигециклин проникал через плаценту и обнаруживался в тканях плода, в том числе, в костных тканях. 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 у крыс и кроликов. В период беременности применение препарата Тигецивер допустимо лишь в случае крайней необходимости, когда польза для матери, превосходит возможный риск для плода. Опыта применения препарата Тигецивер в период родов нет.

Лактация

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.

Фертильность

Влияние тигециклина на фертильность у человека не изучалось. Доклинические исследования тигециклина, проведенные на крысах, не указывают на негативное воздействие на фертильность или репродуктивную способность.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 %).

Резюме нежелательных реакций

Побочные эффекты представлены по органам и системам в классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10000$); 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/анафилктоидные 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 гепатобилиарной системы: часто - повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови*, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови*, гипербилирубинемия; нечасто – желтуха; частота неизвестна - выраженные нарушения функции печени и печеночная недостаточность, холестаз.

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 показатели: часто - повышение азота мочевины крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности амилазы в плазме крови, гипопроteinемия; нечасто - повышение креатинина в крови, гипокальциемия, гипонатриемия, гипогликемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы: часто - пневмония.

Реакции, характерные для антибиотиков: псевдомембранозный колит.

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

Общая летальность

В ходе объединенного анализа клинических данных 13 исследований III и IV 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 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Не описаны.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства системного действия; тетрациклины.

Код АТХ: J01AA12

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 аминоксил-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 числа колоний *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* на два порядка.

Фармакодинамические эффекты

Контрольные значения МПК

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

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^(^) мг/л и R >2 мг/л.

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

(^)^(^) 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 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

Грамположительные аэробы:

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

*Staphylococcus agalactiae**

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

*Streptococcus pyogenes**

*Streptococcus pneumoniae** (пенициллин-чувствительные штаммы)

Группа *Streptococci viridans*

Грамотрицательные аэробы:

Aeromonas hydrophilia

*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

*Escherichia coli**

*Haemophilus influenzae**

Haemophilus parainfluenzae

*Klebsiella oxytoca**

*Legionella pneumophila**

Анаэробы:

Clostridium perfringens†*

Peptostreptococcus spp.†

Peptostreptococcus micros†*

Prevotella spp.

Виды, у которых возможно развитие приобретенной устойчивости:

Грамотрицательные аэробы:

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

† см. выше раздел 5.1.

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 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 группе *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*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Поскольку тигециклин вводят внутривенно, он характеризуется 100 % биодоступностью.

Распределение

При концентрациях от 0,1 до 1,0 мкг/мл связывание тигециклином 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 тигециклином составил от 500 до 700 л (7–9 л/кг), что подтверждает экстенсивное распределение тигециклином за пределами плазмы и накопление его в тканях.

Данные о способности тигециклином проникать через гематоэнцефалический барьер в организме человека отсутствуют.

Максимальная равновесная концентрация ($C_{ss \max}$) тигециклином 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)_{0-12 ч} составила 2349 ± 850 нг•час/мл.

Биотрансформация

В среднем менее 20 % тигециклином подвергается метаболизму. Основным веществом, обнаруженным в моче и кале, был неизмененный тигециклин, однако были обнаружены также глюкуронид, N-ацетильный метаболит и эпимер тигециклином.

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 CYP3A4, из чего можно заключить отсутствие необратимого ингибитора этих изоферментов.

Элиминация

Отмечено, что 59 % назначенной дозы выводится через кишечник (при этом большая часть неизмененного тигециклина поступает в желчь), а 33 % выводится почками.

Дополнительные пути выведения – глюкуронидация и экскреция неизмененного тигециклина почками.

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

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

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.

У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (концентрация креатинина в сыворотке крови >220 мкмоль/л или 2,5 мг/дл) может происходить кумуляция вспомогательного вещества — бетадекса сульфобутилата натрия, входящего в состав препарата.

Лица пожилого возраста

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 различной 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях безопасности ¹⁴C-меченный тигециклин проникал через плаценту и обнаруживался в тканях плода, в том числе, в костных тканях. 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 у крыс и кроликов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бетадекса сульфобутилат натрия (сульфобутиловый эфир бетациклодекстрина натрия)
Хлористоводородной кислоты 1 М раствор (используется при необходимости, для корректировки pH).

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе 6.6. При применении через Т-образный катетер препарат Тигецивер несовместим с амфотерицином В, амфотерицином В липосомальным, диазепамом, эзомепразолом и омепразолом.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Готовый раствор тигециклина 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). В случае если температура хранения выше 25 °С, 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 инфузий может храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С не более 48 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С. Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг действующего вещества во флаконы бесцветного стекла, герметично укупоренные резиновыми бромбутиловыми пробками, с обкаткой колпачками алюмо-пластиковыми.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора

Перед применением следует развести содержимое каждого флакона препарата Тигецивер с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы для инъекций или раствора Рингера лактат в количестве 5,0 мл для получения концентрата с концентрацией тигециклина 10 мг/мл. 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.

Готовый раствор должен быть прозрачным, от желтого до оранжевого цвета. Если раствор имеет другой цвет или в нем определяются видимые включения, его использование не допускается.

Введение

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

Тигецивер вводят 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 Тигецивер с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы для инъекций или раствора Рингера лактат.

При проведении инфузии следует учитывать совместимость тигециклина и других препаратов, вводимых через один катетер.

Совместимость с лекарственными препаратами и растворителями при одновременном введении

Препарат Тигецивер совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы для инъекций или раствором Рингера лактат.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Производитель

«Гуфик Байосайенсиз Лимитед, Юнит-2», Индия

Адрес места производства

Сервей №171, Н.Х. №8, Ниа Грид, Кабильпоре Навсари-396 424, Гуджарат, Индия.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

ООО «ВЕРОФАРМ»

Претензии потребителей направлять по адресу:

Адрес принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28

адрес электронной почты: info@veropharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 471
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Общая характеристика лекарственного препарата Тигецивер доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.