

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тигелин АФ, 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.

1 мл концентрата после первоначального разведения растворителем содержит 10 мг тигециклина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированный порошок или пористая масса оранжевого цвета.

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

Препарат Тигелин АФ 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 при синдроме диабетической стопы, госпитальной пневмонии или пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких.

Дети старше 8 лет

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей. Не применяется при синдроме 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 и при осложнённых интраабдоминальных инфекциях курс лечения составляет 5-14 дней;
- при внебольничной пневмонии курс лечения составляет 7-14 дней.

Продолжительность лечения определяется тяжестью и локализацией инфекции, а также клинической реакцией пациента на лечение.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности (класс 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 препарата Тигелин АФ должна составлять 100 мг, а в последующем препарат применяют по 25 мг каждые 12 часов. При применении препарата Тигелин АФ у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность и контролировать реакцию пациентов на лечение.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью и пациентам, находящимся на гемодиализе, не требуется коррекция дозы.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Эффективность и безопасность у детей в возрасте до 8 лет не установлены.

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.

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

Способ применения

Препарат Тигелин АФ предназначен для внутривенного капельного введения в течение 30-60 минут.

Препарат Тигелин АФ следует вводить внутривенно через отдельный катетер или Y-образный катетер.

Если один и тот же внутривенный катетер используется для последовательного введения нескольких препаратов, он должен быть промыт до и после инфузии препарата Тигелин АФ 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций, 5 % раствором декстрозы или раствором Рингера лактата.

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

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к тигециклину или к антибиотикам класса тетрациклинов, или к любому из компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Чтобы уменьшить развитие резистентности и обеспечить эффективность терапии, необходимо использовать препарат Тигелин АФ 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. Препарат Тигелин АФ может использоваться для эмпирической антибактериальной монотерапии до получения результатов микробиологических тестов.

Антибиотики, принадлежащие к классу глицилциклинов, имеют структурное сходство с антибиотиками класса тетрациклинов. Препарат Тигелин АФ может вызывать нежелательные реакции, сходные с нежелательными 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 препарата Тигелин АФ 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 препаратом Тигелин АФ 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 препаратом Тигелин АФ. Нежелательные реакции могут развиваться уже после того, как терапия была завершена.

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

Псевдомембранозный колит различной степени тяжести отмечают при приеме практически всех антибактериальных препаратов, включая тигециклин. Необходимо учитывать возможность такого диагноза в случае возникновения диареи во время или после завершения лечения. При подозрении на диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, или подтверждении данного диагноза может потребоваться прекращение использования антибиотиков, кроме тех, что назначены для лечения инфекции, вызванной *Clostridium difficile*.

При назначении препарата Тигелин АФ 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 Тигелин АФ, 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 тигециклина 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 препарат Тигелин АФ применяется во время II или III триместра беременности, следует сообщить пациентке о потенциальном риске для плода.

Применение тигециклина 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 препарат Тигелин АФ применяется во время II или III триместра 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 препарата Тигелин АФ 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 Тигелин АФ, 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 препарат Тигелин АФ должен применяться только в случаях отсутствия альтернативной терапии.

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 нежелательными реакциями у детей и подростков. Следует особое внимание уделить риску дегидратации.

Боль в области живота – часто встречающаяся нежелательная реакция 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 и 4.8).

Вспомогательные вещества

Препарат Тигелин АФ содержит натрий. Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 5 мл концентрата, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 площади под кривой «концентрация – время» (AUC) варфарина на 68 % и 29 %, соответственно. Механизм такого взаимодействия до настоящего времени не установлен. Поскольку тигециклин может удлинять как протромбиновое время (ПВ)/международное нормализованное отношение (МНО), так и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), при применении препарата Тигелин АФ 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.

Ингибиторы/индукторы Р-гликопротеина

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.

Другие классы антибиотиков

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Результаты исследований на животных показывают, что тигециклин проникает через плаценту и обнаруживается в тканях плода. Препарат Тигелин АФ, 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) (см. Раздел 5.3). В период беременности применение препарата Тигелин АФ допустимо лишь в случае крайней необходимости, когда польза для матери превосходит возможный риск для плода. Опыта применения тигециклина в период родов нет.

Лактация

Данных о поступлении тигециклина в грудное молоко у человека нет. Имеющиеся данные исследований фармакодинамики/токсичности на животных показали, что

тигекцилин/метаболиты выделяются в грудное молоко. При необходимости применения тигекцилина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Влияние тигекцилина на фертильность у человека не изучалось. Доклинические исследования тигекцилина, 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 тигекцилина на способность к управлению транспортом и работе с механизмами не проводились. Пациенты, получающие тигекцилин, 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 тигекцилином чаще всего являлись тошнота (1,6 %) и рвота (1,3 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по органам и системам в классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), увеличение протромбинового времени (ПВ), анемия, тромбоцитопения
	нечасто	Эозинофилия, увеличение МНО
	редко	Гипофибриногенемия
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	Анафилактические/анафилактоидные реакции
Нарушения метаболизма и питания	часто	Снижение аппетита

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	часто	Головокружение, головная боль
	нечасто	Извращение вкуса
Нарушения со стороны сосудов	часто	Флебит
	нечасто	Тромбофлебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	Пневмония
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, рвота, диарея
	часто	Боль в животе, диспепсия
	нечасто	Острый панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)*, гипербилирубинемия
	нечасто	Желтуха
	частота неизвестна	Выраженные нарушения функции печени и печеночная недостаточность, холестаза
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	Зуд, сыпь
	частота неизвестна	Тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	Вагинальный кандидоз, вагинит, лейкорея
Общие нарушения 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
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	флебит, покраснение верхней части тела и лица
	редко	лекарственная лихорадка, озноб, боль, спазм мышц грудной клетки и спины, некроз тканей в месте введения, лейкопения, анемия, шок, снижение слуха, зуд, зудящий дерматоз, боль в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные	часто	Повышение азота мочевины крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности амилазы, гипопроteinемия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
	нечасто	Повышение креатинина в крови, гипокальциемия, гипонатриемия, гипогликемия

* повышение активности АЛТ и АСТ отмечали чаще после окончания терапии препаратом Тигелин АФ.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции, характерные для антибиотиков

Псевдомембранозный колит.

Общая летальность

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), 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 нежелательных реакций 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 нежелательных реакций 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

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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.

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 аминоацил-тРНК на А-сайт рибосомы, что препятствует включению аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи.

Считается, что тигециклин обладает бактериостатическими свойствами. При 4-кратной минимальной подавляющей концентрации (МПК) тигециклина наблюдалось уменьшение на два порядка числа колоний *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Механизм развития устойчивости

Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение.

Была продемонстрирована перекрестная резистентность между 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 неспецифичного активного выведения AcrAB. Описана пониженная чувствительность к тигециклину и *Acinetobacter baumannii*.

Контрольные значения МПК

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

Staphylococcus spp. S $\leq 0,5$ мг/л и R $> 0,5$ мг/л (S – чувствительные, R – резистентные);

Streptococcus spp., кроме *S. pneumoniae* S $\leq 0,25$ мг/л и R $> 0,5$ мг/л;

Enterococcus spp. S $\leq 0,25$ мг/л и R $> 0,5$ мг/л;

Enterobacteriaceae S $\leq 1^{(\wedge)}$ мг/л и R > 2 мг/л;

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

^(\wedge) 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

Чувствительные к тигециклину микроорганизмы

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

*Streptococcus 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 подраздел «Контрольные значения МПК».

‡ серология.

5.2. Фармакокинетика

Абсорбция

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 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.

Биотрансформация

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.

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.

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 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях безопасности ^{14}C -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 оксификации 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 у крыс или кроликов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

1 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

При применении через Y-образный катетер препарат Тигелин АФ несовместим с амфотерицином В, амфотерицином В липосомальным, диазепамом, эзомепразолом и омепразолом.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон: 3 года.

Концентрат и приготовленный раствор для инфузий

Готовый раствор препарата Тигелин АФ может храниться при комнатной температуре (не выше 25 °С) не более 24 часов (концентрат во флаконе – до 6 часов, оставшееся время – в виде разведенного готового раствора). В случае, если температура хранения выше 25 °С, готовый раствор следует использовать немедленно. Сразу после разведения концентрата 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы готовый раствор для инфузии 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 в оригинальной упаковке (пачке).

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг препарата во флакон бесцветного стекла (тип I) вместимостью 10 или 20 мл, укупоренный резиновой пробкой и обжатым алюминиевым колпачком или колпачком алюминиевым с пластиковой крышкой типа «флип-офф».

По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

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

Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата

Приготовление

Перед применением содержимое каждого флакона препарата следует растворить 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы для инъекций или раствором

Рингера лактат, добавив их в количестве 5,3 мл для получения концентрата (тигекциклин – 10 мг/мл). (Примечание: 5 мл концентрата содержит 50 мг тигекциклина, т.к. каждый флакон препарата содержит избыток препарата 6 %).

5 мл полученного концентрата с помощью шприца переносят во флакон для инфузий емкостью 100 мл, содержащий 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы (для дозы 100 мг необходимо взять концентрат из 2 флаконов, для дозы 50 мг – из одного флакона). Флакон осторожно вращают до полного растворения препарата. Максимальная концентрация готового раствора для внутривенной инфузии не должна превышать 1 мг/мл. Готовый раствор должен быть прозрачным, без видимых механических включений, от оранжевого до красно-оранжевого цвета. Если раствор имеет другой цвет или в нем определяются видимые включения, его использование не допускается.

Готовый раствор препарата Тигелин АФ может храниться при комнатной температуре (не выше 25 °С) не более 24 часов (концентрат во флаконе – до 6 часов, оставшееся время – в виде разведенного готового раствора). В случае, если температура хранения выше 25 °С, готовый раствор следует использовать немедленно. Сразу после разведения концентрата 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы готовый раствор для инфузии может храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С не более 48 часов.

Введение

Препарат Тигелин АФ следует вводить внутривенно через отдельный катетер или Y-образный катетер. Если один и тот же внутривенный катетер используется для последовательного введения нескольких препаратов, он должен быть промыт до и после инфузии препарата Тигелин АФ 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций, 5 % раствором декстрозы или раствором Рингера лактата.

Инфузию следует производить с помощью инфузионного раствора, совместимого с тигекциклином и любыми другими препаратами, вводимыми с помощью одной инфузионной системы.

При проведении инфузии следует учитывать совместимость тигекциклина и других препаратов, вводимых через один катетер (см. раздел 4.5.).

Совместимость с лекарственными препаратами и растворителями при одновременном введении

Тигекциклин совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы или раствором Рингера лактата. При введении через Y-образный катетер тигекциклин, растворенный в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы, совместим с амикацином, добутамином, допамином, гентамицином, гадопериолом, лидокаином, метоклопрамидом, морфином, норэпинефрином, пиперациллином/тазобактамом

(лекарственная форма, содержащая этилендиаминтетраацетат – ЭДТА), калия хлоридом, пропופолом, ранитидином, теofilлином и тобрамицином.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АлФарма»

127247, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино, ш. Дмитровское,
д. 100, стр. 2, помещ. 4541R4

Телефон: +7 (495) 744-30-00

Эл. почта: info@al-farma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Агентство по фармаконадзору «Фармкомплаенс»

117186, г. Москва, ул. Нагорная, д.15-8, пом. I, оф. 61

Тел.: +7 (495) 142-24-87

Моб.: +7 (901) 369-45-95

Эл. почта: pv@farmakonadzor.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тигелин АФ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>