

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТИГЕЛИН АФ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тигелин АФ

Международное непатентованное или группировочное наименование: тигециклин

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

Состав

1 флакон содержит:

Действующее вещество: тигециклин 50 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 100 мг, хлористоводородной кислоты 1 М раствор q.s., натрия гидроксида раствор 1 М q.s. до pH 4.5-5.5

Описание

Лиофилизированный порошок или пористая масса оранжевого цвета.

Концентрат: прозрачный раствор от оранжевого до красно-оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; тетрациклины.

Код АТХ: J01AA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Антибиотик тигециклин принадлежит к классу глицилциклинов, структурно сходному с тетрациклинами. Ингибирует трансляцию белка у бактерий за счет связывания с 30S-субъединицей рибосомы и блокирования проникновения молекул аминоацил-тРНК на А-сайт рибосомы, что препятствует включению аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи.

Считается, что тигециклин обладает бактериостатическими свойствами. При 4х-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 развития резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение.

Была продемонстрирована перекрестная резистентность между тигециклин- и миноциклин-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*.

Контрольные значения МПК

Ниже перечислены контрольные значения МПК, установленные Европейской рабочей группой по тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST), (S – чувствительные, R – резистентные):

<i>Staphylococcus spp.</i>	$S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л
<i>Streptococcus spp.</i> , кроме <i>S.pneumoniae</i>	$S \leq 0,25$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л
<i>Enterococcus spp.</i>	$S \leq 0,25$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1^{(\wedge)}$ 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

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

Микроорганизмы, чувствительные 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*,
- *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 hydrophila*,
- *Citrobacter freundii**
- *Citrobacter koseri*,
- *Escherichia coli**
- *Haemophilus influenzae**
- *Klebsiella oxytoca**
- *Legionella pneumophila**

Анаэробы:

- *Clostridium perfringens*[†]*
- *Peptostreptococcus spp.*[†],

- *Peptostreptococcus micros*^{†*},
- *Prevotella spp.*

Микроорганизмы с возможной приобретенной устойчивостью:

Грамотрицательные аэробы:

- *Acinetobacter baumannii*,
- *Burkholderia cepacia*,
- *Enterobacter aerogenes*,
- *Enterobacter cloacae*^{*},
- *Haemophilus parainfluenzae*,
- *Klebsiella pneumoniae*^{*},
- *Morganella morganii*,
- *Providencia spp.*,
- *Serratia marcescens*,
- *Stenotrophomonas maltophilia*.

Анаэробы:

- *Bacteroides fragilis group*[†]

Микроорганизмы с природной устойчивостью:

Грамотрицательные аэробы:

- *Pseudomonas aeruginosa*

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

† см. выше раздел «Фармакодинамика».

‡ серология.

Фармакокинетика

Всасывание

Поскольку тигециклин вводят внутривенно, он характеризуется 100 % биодоступностью.

Распределение

При концентрациях от 0,1 до 1,0 мкг/мл связывание тигециклина с белками плазмы *in vitro* варьирует приблизительно от 71 % до 89 %. В фармакокинетических исследованиях у животных и людей показано, что тигециклин быстро распределяется в тканях.

В организме человека равновесный объем распределения тигециклина составил от 500 до 700 л (7-9 л/кг), что подтверждает экстенсивное распределение тигециклина за пределами плазмы и накопление его в тканях.

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

Максимальная равновесная 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.

Метаболизм

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

Тигециклин не подавляет метаболизм, опосредованный следующими шестью изоферментами цитохрома P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Тигециклин не показывает НАДФ зависимость в подавлении CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, из чего можно заключить отсутствие необратимого ингибитора этих изоферментов.

Выведение

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

Общий клиренс тигециклина после внутривенной инфузии составляет 24 л/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 изменялся. 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 больных с нормальной почечной функцией.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика тигециклина у пожилых, в целом, не отличалась от других возрастных групп.

Пол

Клинически значимые различия клиренса тигециклина у мужчин и женщин не установлены.

Раса

Клиренс тигециклина не зависит от расы.

Масса тела

Клиренс, в том числе нормализованный по массе тела, и AUC заметно не различались у пациентов с разной массой тела, в том числе, превышающей 125 кг. У пациентов с массой тела более 125 кг величина AUC была на 25 % ниже. Данные о пациентах с массой тела более 140 кг отсутствуют.

Показания к применению

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.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или к антибиотикам класса тетрациклинов.

С осторожностью

Тяжёлая печеночная недостаточность.

Почечная недостаточность средней или тяжелой степени.

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 повышением частоты малых аномалий развития скелета) и потеря плода у кроликов.

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

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

Опыта применения тигециклина в период родов нет.

Способ применения и дозы

Внутривенно, капельно в течение 30-60 минут.

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 и клинической реакцией пациента на лечение.

Печеночная недостаточность

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 у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность и контролировать реакцию пациентов на лечение.

Почечная недостаточность

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

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Применение у детей

Эффективность и безопасность у детей 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 «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 тигециклина должна продолжаться в течение 30-60 минут каждые 12 часов.

Инструкция по приготовления 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 (тигециклин – 10 мг/мл). (Примечание: 5 мл концентрата содержит 50 мг тигециклина, т.к. каждый флакон препарата содержит избыток препарата 6 %).

5 мл полученного концентрата с помощью шприца переносят во флакон для инфузий, 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). 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 тигециклином и любыми другими препаратами, вводимыми с помощью одной инфузионной системы.

При проведении инфузии следует учитывать совместимость тигециклина и других препаратов, вводимых через один катетер (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Наиболее часто наблюдаются тошнота (29,9 %) и рвота (19,9 %), которые обычно возникают в начале лечения (в первый или второй день терапии) 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 $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($\leq 1/10000$), *частота неизвестна* (спонтанные пост-маркетинговые сообщения).

Со стороны крови и органов кроветворения: *часто* – увеличение активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), увеличение протромбинового времени (ПВ), анемия, тромбоцитопения; *нечасто* – эозинофилия, увеличение международного нормализованного отношения (МНО); *редко* – гипофибриногенемия.

Со стороны иммунной системы: *частота неизвестна* – анафилактические/анафилактоидные реакции.

Со стороны нервной системы: *часто* – головокружение, головная боль; *нечасто* – извращение вкуса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *часто* – флебит; *нечасто* – тромбофлебит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* – тошнота, рвота, диарея; *часто* – боль в животе, диспепсия, анорексия; *нечасто* – острый панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: *часто* – повышение активности* АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия; *нечасто* – желтуха; *частота неизвестна* – выраженные нарушения функции печени и печеночная недостаточность, холестаза.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: *часто* – зуд, сыпь; *частота неизвестна* – тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны мочеполовой системы: *нечасто* – вагинальный кандидоз, вагинит, лейкорея.

Общие реакции и реакции в месте введения: *часто* – астения, замедленное заживление ран, абсцесс, инфекции, реакции в месте введения, сепсис; *нечасто* – воспаление, боль, отек и флебит в месте инъекции, озноб, септический шок, аллергические реакции.

Лабораторные показатели: *часто* – повышение азота мочевины крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности амилазы в плазме крови, гипопроотеинемия; *нечасто* – повышение креатинина крови, гипокальциемия, гипонатриемия, гипогликемия.

Со стороны дыхательной системы: *часто* – пневмония.

Реакции, характерные для антибиотиков: псевдомембранозный колит.

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

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 т.ч. 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 смертности 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 фармакокинетическим исследованиями и одним открытым клиническим исследованием на небольшой группе детей. Новых или неожиданных данных по безопасности препарата в этих исследованиях выявлено не было.

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

Безопасность тигециклина была также исследована у 58 пациентов детского возраста (от 8 до 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 или раствором Рингера лактата. При введении через Т-образный катетер тигециклин, растворенный в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы совместим с амикацином, добутамином, допамином, гентамицином, гадоперидолом, лидокаином, метоклопрамидом, морфином, норэпинефрином, пиперациллином/тазобактамом (лекарственная форма, содержащая этилендиаминтетраацетат – ЭДТА), калия хлоридом, пропофолом, ранитидином, теофиллином и тобрамицином.

Несовместимость

При введении 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 АУС 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 оказывает 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 или индукторы P-гликопротеина

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

Пероральные контрацептивы

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

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.

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

Особые указания

Чтобы уменьшить риск развития резистентности и обеспечить эффективность терапии необходимо применять 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 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 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. Применением препарата Тигелин АФ у пациентов с известной повышенной чувствительностью к антибиотикам тетрациклинового ряда противопоказано.

Анафилактические / анафилактоидные реакции, в т.ч. анафилактический шок, отмечаются при применении практически всех антибактериальных средств, включая препарат Тигелин АФ. Пациенты, у которых на фоне лечения препаратом Тигелин АФ отмечаются изменения результатов печеночных тестов, должны наблюдаться для своевременного выявления признаков нарушения функции печени (зарегистрированы частота неизвестна значительных нарушений функции печени и печеночной недостаточности) и оценки соотношения пользы и риска продолжения терапии препаратом Тигелин АФ. Нежелательные реакции могут регистрироваться уже после того, как терапия была завершена.

Эффективность и безопасность препарата 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 приема антибиотиков, кроме тех, что предназначены 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 и любого другого антибиотика, может способствовать 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 тяжёлого течения ограничен.

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

Имеются сообщения о развитии острого панкреатита на фоне применения препаратов 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.

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.

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

Применение у детей

Данные о применении препаратов тигециклина у детей ограничены. Поэтому применение препарата Тигелин АФ рекомендовано в тех случаях, 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 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.

Препарат Тигелин АФ не следует применять у детей в возрасте младше 8 лет из-за недостатка данных об эффективности и безопасности препарата у данной возрастной группы, а также ввиду изменения окраски зубов (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

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

По 50 мг препарата во флакон бесцветного стекла (тип I) вместимостью 10 или 20 мл, закупоренный 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.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «АлФарма», Россия

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

Тел.: +7 (495) 744-30-00

Производитель

АО «Омутнинская научная опытно-промышленная база» (АО «ОНОПБ»), Россия.

612711, Кировская обл., Омутнинский район, территория Восточное городское поселение,
территория дорога Восточный – Филиповка, стр. 3, корп. 1

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Агентство по фармаконадзору «Фармкомплаенс», Россия

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

Тел.: +7 (495) 142-24-87

Моб.: +7 (901) 369-45-95

e-mail: pv@farmakonadzor.com