

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

Тибакт, 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.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса оранжевого цвета.

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

Препарат Тибакт 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 примененияРежим дозированияВзрослые

Начальная доза для взрослых составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 часов.

Курс лечения:

- при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, при осложненных 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.

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

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность тигециклина 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 пациентов, а также ввиду изменения цвета зубов (см. раздел 4.4).

Для детей в возрасте 8–11 лет доза тигециклина составляет 1,2 мг/кг каждые 12 часов. Максимальная доза тигециклина составляет 50 мг каждые 12 часов.

Для детей в возрасте 12–17 лет доза тигециклина составляет 50 мг каждые 12 часов.

Внутривенная инфузия тигециклина должна проводиться каждые 12 часов и длиться 30–60 минут.

Способ применения

Внутривенно (в/в) капельно. Продолжительность в/в инфузии 30–60 мин.

Препарат Тибакт вводится внутривенно 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 антибиотикам класса тетрациклинов, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Чтобы уменьшить риск развития резистентности и обеспечить эффективность терапии, необходимо использовать тигециклин только для лечения инфекционных заболеваний, вызванных микроорганизмами, чувствительными к препарату.

Тигециклин может использоваться для эмпирической антибактериальной монотерапии до получения результатов микробиологических тестов. Для выбора и коррекции антибактериальной терапии по возможности следует проводить микробиологическую идентификацию возбудителя и определять его чувствительность к тигециклину.

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/анафилктоидные реакции, в том числе анафилактический шок, наблюдались при применении практически всех антибактериальных средств, включая тигециклин.

Пациенты, у которых на фоне лечения тигециклином отмечаются изменения результатов печеночных тестов, должны быть под наблюдением медицинских специалистов для своевременного выявления признаков нарушений функции печени, опосредованных лекарственным препаратом (зарегистрированы единичные случаи выраженных 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.

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

Псевдомембранозный колит различной степени тяжести может развиваться при применении 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 необходимо прекратить применение антибиотиков, кроме тех, которые назначены для лечения инфекции, вызванной *Clostridium difficile*.

При назначении тигециклина пациентам с осложненными интраабдоминальными инфекциями вследствие перфорации кишечника или пациентам с сепсисом или септическим шоком следует обязательно рассмотреть целесообразность применения комбинированной антибактериальной терапии.

Применение тигециклина, как и любого другого антибиотика, может способствовать избыточному росту нечувствительных микроорганизмов, включая патогенные грибы. Во время лечения пациенты должны находиться под наблюдением и при выявлении 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, получающие тигециклин, должны находиться под наблюдением врача.

Опыт применения тигециклина для лечения различных инфекций у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией ограничен.

Применение тигециклина в период формирования 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 Тибакт применяется во II или III триместрах беременности, следует сообщить пациентке о потенциальном риске.

Применение препарата Тибакт во II или III триместрах беременности может вызвать обратимое ингибирование роста костей. Все тетрациклины образуют стабильный комплекс с кальцием в любой формирующей кость ткани. Если препарат Тибакт применяется во II или III триместрах 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. Известно о случаях развития острого панкреатита у пациентов, не имевших факторов риска развития данного заболевания. Обычно симптомы панкреатита купируются после отмены препарата, поэтому необходимо учитывать возможность отмены тигециклина у пациентов с развившимися на фоне лечения симптомами панкреатита. Необходимо проявлять осторожность при применении тигециклина у пациентов с подозрением на острый панкреатит (клинические симптомы или соответствующие изменения лабораторных показателей).

При анализе результатов проспективных 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.

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

Дети

Данные по применению тигециклина у детей ограничены. Поэтому тигециклин показан в ситуациях, когда альтернативная антибактериальная терапия недоступна.

Тошнота и рвота являются самыми распространенными нежелательными реакциями у детей и подростков, поэтому особое внимание следует уделить риску дегидратации.

Боль в области живота – часто встречающаяся нежелательная реакция как у детей, так и у взрослых. Следует учитывать, что боль в области живота может быть связана с развитием панкреатита. В случае развития во время лечения панкреатита терапия тигециклином должна быть прекращена.

До начала терапии тигециклином, а также во время терапии следует регулярно контролировать функциональные пробы печени, показатели системы свертывания крови, гематологические показатели, концентрацию амилазы и липазы в плазме крови.

Тигециклин не следует применять у детей в возрасте младше 8 лет из-за недостаточных данных об эффективности и безопасности препарата у данной группы пациентов, а также ввиду возможного изменения цвета зубов (см. разделы 4.2 и 4.8).

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 AUC варфарина на 68 % и 29 %, соответственно. Механизм такого взаимодействия до настоящего времени не изучен.

Поскольку тигециклин может удлинять как протромбиновое время/международное нормализованное отношение (ПВ/МНО), так и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), при применении тигециклина одновременно с антикоагулянтами необходимо внимательно следить за результатами соответствующих исследований свертывающей системы крови. 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 терапевтической дозе не влияет на скорость, 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 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 антибиотики

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 Тибакт, 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 оссификации) (см. раздел 5.3).

В период беременности применение препарата Тибакт 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 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 работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении тигециклина являются 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

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии: часто – пневмония, абсцесс, инфекция, сепсис; нечасто – септический шок.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактические/анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – извращение вкуса.

Нарушения со стороны сосудов: часто – флебит; нечасто – тромбоз/тромбофлебит.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, рвота, диарея; часто – боль в животе, диспепсия, анорексия; нечасто – острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности аспартатаминотрансферазы (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 подкожных тканей: часто – зуд, сыпь; частота неизвестна – тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны мочеполовой системы: нечасто – вагинальный кандидоз, вагинит, лейкорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – астения, замедленное заживление ран, реакции в месте введения; нечасто – воспаление, боль, отек и флебит в месте инъекции, озноб, аллергические реакции.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение азота мочевины крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности амилазы в плазме крови, гипопроteinемия; нечасто – повышение креатинина в крови, гипонатриемия, гипокальциемия, гипогликемия.

Реакции, характерные для антибиотиков: псевдомембранозный колит.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции, характерные для антибиотиков

Псевдомембранозный колит (см. Раздел 4.4).

Общая летальность

По результатам объединенного анализа клинических данных 13 исследований III и IV фазы по применению тигециклина по зарегистрированным и незарегистрированным показаниям выявлена бóльшая общая летальность (т.е. смерть от любых причин, в том числе не связанных с лечением) среди 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 и сопутствующих заболеваний.

Дети

Данные применения тигециклина у детей ограничены двумя фармакокинетическими исследованиями и одним открытым клиническим исследованием на небольшой группе детей. Новых данных по безопасности тигециклина в этих исследованиях выявлено не было. 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 так же исследована на 58 пациентах детского возраста (8–11 лет), с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (15 пациентов), с осложненными интраабдоминальными инфекциями (24 пациента) и 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 (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Тел.: + 375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка не описана.

Внутривенное введение тигециклина здоровым добровольцам в дозе 300 мг путем внутривенной инфузии продолжительностью 60 мин приводило к учащению тошноты и

рвоты.

Лечение

Тигециклин не удаляется при гемодиализе.

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 резистентности

Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение (эффлюкс). Однако в недавних исследованиях резистентность к тигециклину, вызванная эффлюксом и мутациями в рибосомном белке, была обнаружена у энтеробактерий и других микроорганизмов.

Была продемонстрирована перекрестная устойчивость 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 *Proteaeae* и *Pseudomonas aeruginosa*. В целом, микроорганизмы, принадлежащие к группе *Proteaeae* (*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 штаммов *Acinetobacter baumannii*.

In vitro чувствительность бактерий к тигециклину

Применяют только одну методологию определения чувствительности к антимикробным препаратам (предложенную Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) или справочную информацию FDA, соответствующую локальным требованиям; институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) не опубликовал критерии чувствительности к тигециклину). При проведении диско-диффузионного метода используются диски, пропитанные 15 мкг тигециклина.

Справочная информация EUCAST (для стран, использующих EUCAST)

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

Таблица 1. Пороговые значения EUCAST		
Микроорганизм	МПК (мг/л)	Диаметр зоны подавления роста (мм)
	≤Ч (Чувствительные)/ >Р(Резистентные)	≥Ч (Чувствительные)/ <Р(Резистентные)
<i>Enterobacterales</i> (<i>Enterobacteriaceae</i>): <i>Escherichia coli</i> и <i>Citrobacter koseri</i> : (†)	≤ 0,5 / > 0,5	≥ 18 / < 18(*)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 / > 0,5	≥ 19 / < 19
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 0,25 / > 0,25	≥ 20 / < 20
<i>Enterococcus faecium</i>	≤ 0,25 / > 0,25	≥ 22 / < 22
<i>Streptococcus</i> групп А, В, С и G	≤ 0,125 / > 0,125	≥ 19 / < 19
Пороговые значения фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) (не видоспецифические)		
≤ 0,5 / > 0,5		
(†)Для других энтеробактерий активность тигециклина варьируется от недостаточной в отношении <i>Proteus</i> spp., <i>Morganella morganii</i> и <i>Providencia</i> spp. к вариабельной у других видов. (*)Пороговые значения диаметра зоны подавления роста установлены только для <i>E. coli</i> . Для <i>C. koseri</i> используют метод определения МПК. ФК – фармакокинетика. ФД – фармакодинамика.		

Имеются клинические данные об эффективности тигециклина в отношении анаэробных бактерий при полимикробных интраабдоминальных инфекциях, однако корреляция между значениями МПК, данными ФК/ФД и клиническим исходом не была выявлена. Таким образом, пороговые значения для определения чувствительности не установлены. Диапазоны контроля качества для определения чувствительности EUCAST приведены в следующей таблице.

Таблица 2. Допустимые диапазоны контроля качества для определения чувствительности (EUCAST)		
Микроорганизм	МПК диапазон (мг/л)	Диаметр зоны подавления роста (мм)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,03–0,25	20–27
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,03–0,25	19–25
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,03–0,125	20–26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,016–0,125	24–30
ATCC = Американская коллекция типовых культур.		

Справочная информация FDA (требование FDA США для инструкции по медицинскому применению препарата, зарегистрированного в США). Для получения конкретной информации о критериях интерпретации чувствительности и связанных с ними методов тестирования и стандартов контроля качества, признанных FDA для этого препарата, см.: <https://www.fda.gov/STIC>.

Для удобства пороговые значения FDA указаны в таблице ниже.

Таблица 3. Пороговые значения FDA

Микроорганизм	Минимальные подавляющие концентрации (мкг/мл)			Диско-диффузионный метод (диаметр зоны в мм)		
	Ч	У	Р	Ч	У	Р
<i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллин-резистентные штаммы)	≤ 0,5 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. отличные от <i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,25 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,06 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (включая чувствительные к ванкомицину штаммы)	≤ 0,25 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	15–18	≤ 14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 ^a	-	-	≥ 19	-	-
Анаэробы ^b	≤ 4	8	≥ 16	-	-	-

Ч = Чувствительные; У = Умеренно-резистентные; Р = Резистентные.
 Для диско-диффузионного метода используются бумажные диски, пропитанные 15 мкг тигециклина.
^a Текущее отсутствие резистентных штаммов не позволяет интерпретировать какие-либо результаты, кроме как «Чувствительные». Штаммы, дающие результаты МПК, указывающие на категорию «Нечувствительные», должны быть отправлены в референс-лабораторию для дальнейшего тестирования.
^b Отмечена сниженная активность тигециклина in vitro в отношении *Morganella* spp., *Proteus* spp. и *Providencia* spp.
^b Разведение в агаре.

Соотношение ФК/ФД

Ограниченные данные исследований на животных указывают на то, что соотношение между площадью под фармакокинетической кривой (AUC)/МПК является определяющим фактором эффективности тигециклина в отношении целевого возбудителя. Фармакодинамические исследования на людях указывают на взаимосвязь между значением AUC/МПК и клинической, а также микробиологической эффективностью.

Тигециклин доказал свою эффективность для лечения интраабдоминальных инфекций, вызванных анаэробными бактериями, независимо от показателей МПК, фармакокинетических/фармакодинамических параметров. В связи с вышесказанным контрольные значения МПК не представлены. Следует отметить широкий диапазон МПК тигециклина для микроорганизмов, принадлежащих к родам *Bacteroides* и *Clostridium*, в ряде случаев превышающие 2 мг/л.

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

Микроорганизм
Обычно чувствительные виды
Грамположительные аэробы <i>Enterococcus</i> spp. [†] (включая резистентные к ванкомицину штаммы)

Listeria monocytogenes
*Staphylococcus aureus** (включая резистентные к метициллину штаммы)
Staphylococcus epidermidis (включая резистентные к метициллину штаммы)
Staphylococcus haemolyticus
*Streptococcus agalactiae**
*Streptococcus pyogenes**
Streptococcus pneumoniae†
группа *Streptococci viridans*†

Грамотрицательные аэробы

Aeromonas hydrophila
*Citrobacter freundii**
Citrobacter koseri
*Escherichia coli**
*Haemophilus influenzae**

*Legionella pneumophila**
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida

Анаэробы

Clostridioides difficile
*Clostridium perfringens**
Peptostreptococcus spp.†
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.

Другие микроорганизмы

Chlamydia pneumoniae
Mycobacterium abscessus
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycoplasma pneumoniae

Виды, с потенциалом развития приобретенной резистентности

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter baumannii
*Enterobacter cloacae**
Klebsiella aerogenes
*Klebsiella oxytoca**
*Klebsiella pneumoniae**
Morganella morganii
Salmonella spp.
Serratia marcescens
Shigella spp.
Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробы

Группа *Bacteroides fragilis*†
Parabacteroides distasonis

Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью

Грамотрицательные аэробы

Providencia spp.

Proteus spp.

Pseudomonas aeruginosa

* обозначает виды, в отношении которых считается, что активность была удовлетворительно продемонстрирована в клинических исследованиях.

† в клинических исследованиях была продемонстрирована активность в отношении чувствительного к ванкомицину *Enterococcus faecalis*; чувствительных к пенициллину пневмококков; среди зеленеющих стрептококков для группы *Streptococcus anginosus* (включая *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*); среди *Peptostreptococcus* spp. для *P. micros*; среди *Bacteroides* spp. для *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. ovatus* и *B. vulgatus*.

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 тигециклина с белками плазмы *in vitro* варьирует 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 у человека отсутствуют. Равновесная максимальная концентрация (C_{ssmax}) тигециклина в сыворотке 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 % 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 влиял на метаболизм, опосредованный следующими шестью изоформами цитохрома P450(CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Тигециклин не демонстрировал НАДФ-зависимое подавление CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, следовательно, не является необратимым ингибитором перечисленных изоферментов.

Элиминация

Отмечено, что 59 % от введенной дозы тигециклина выводится через кишечник (при этом большая часть неизмененного препарата 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 введения 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 фармакокинетические параметры после однократного введения тигециклина не изменяются. 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) фармакокинетические параметры после однократного введения тигециклина не изменяются, 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 ¹⁴C-меченый тигециклин проникал через плаценту и обнаруживался в тканях плода, в том числе в костной ткани. У крыс и кроликов наблюдалось небольшое снижение массы плода и повышение частоты малых аномалий развития скелета (задержка оссификации костей) при назначении тигециклина при экспозиции, превышавшей экспозицию у человека при применении суточной дозы препарата в 4,7 и 1,1 раз, основываясь на экспозиции (AUC) у крыс и кроликов соответственно. Не обнаружено тератогенного эффекта тигециклина на крыс или кроликов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат.

Хлороводородная кислота (для коррекции pH).

6.2. Несовместимость

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

При введении через Т-образный катетер тигециклин несовместим с амфотерицином В, амфотерицином В липосомальным, диазепамом, эзомепразолом и омепразолом.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Концентрат, полученный при первичном растворении препарата с использованием 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы, может храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C не более 24 часов.

Готовый раствор для инфузии, приготовленный с использованием 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы, может храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C не более 48 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

50 мг действующего вещества во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками комбинированными.

1 флакон и листок-вкладыш в пачке картонной.

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Для растворения к содержимому флакона добавляют 5,3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы или раствора Рингера лактата для получения раствора с концентрацией тигециклина 10 мг/мл. (Примечание: 5 мл готового раствора содержат 50 мг тигециклина, каждый флакон содержит избыток препарата 6 %). Флакон осторожно вращают до полного растворения препарата. Восстановленный раствор препарата прозрачный, от желтого до оранжевого цвета.

Затем 5 мл полученного раствора переносят во флакон, содержащий 100 мл совместимого инфузионного раствора (для дозы 100 мг необходимо добавить раствор из 2 флаконов, для дозы 50 мг – из одного флакона). Максимальная концентрация готового раствора для внутривенной инфузии не должна превышать 1 мг/мл. Цвет готового раствора должен быть желтым или оранжевым. Если раствор имеет другой цвет или в нем определяются видимые включения, его использование не допускается.

Введение препарата

Введение препарата осуществляется через отдельную инфузионную систему или через Т-образный катетер. Если внутривенный катетер используется для последовательного введения нескольких лекарственных препаратов, то перед инфузией тигециклина его необходимо промыть 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы или раствором Рингера лактата. При проведении инфузии следует учитывать совместимость тигециклина и других препаратов, вводимых через один катетер (см. раздел 6.2).

Совместимость

Тигециклин совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы и 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, галоперидолом, лидокаином, метоклопрамидом, морфином, норэпинефрином, пиперациллином/тазобактамом (лекарственная форма, содержащая этилендиаминтетраацетат – ЭДТА), калия хлоридом, пропофолом, ранитидином, теофиллином и тобрамицином.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Республики Беларусь)

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

По рецепту.

10. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

11. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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