

**ИНСТРУКЦИЯ**

СОГЛАСОВАНО

**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**Тигециклин-КФ**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Тигециклин-КФ.

**Международное непатентованное наименование:** тигециклин.

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

**Состав**

Состав на 1 флакон

*Действующее вещество:* тигециклин 50 мг\*

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 100 мг; хлористоводородной кислоты раствор 1 М до pH 4,5-5,5

\* В процессе производства закладывается 53 мг тигециклина (6 % избыток).

**Описание**

Порошок или пористая масса оранжевого цвета.

Восстановленный раствор (содержимое флакона в 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) прозрачный, оранжевого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик-тетрациклин.

**Код АТХ:** J01AA12.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

*Механизм действия.* 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*.

Бактерицидное действие тигециклина отмечено в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Haemophilus influenzae*.

*Механизм развития устойчивости.* Тигециклин может преодолевать два основных

механизма устойчивости микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение (эффлюкс). Перекрестная устойчивость между тигециклин- и миноциклин-резистентными изолятами среди Enterobacteriaceae опосредована эффлюксными насосами, обеспечивающими множественную лекарственную устойчивость. Отсутствует перекрестная устойчивость, обоснованная мишенью действия, между тигециклином и большинством классов антибиотиков.

Тигециклин подвергается воздействию эффлюксных насосов, кодируемых хромосомами, Proteae и *Pseudomonas aeruginosa*. В целом, микроорганизмы, принадлежащие к семейству 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 AсгАВ. Описана пониженная чувствительность к тигециклину штаммов *Acinetobacter baumannii*.

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

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

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

Установлена эффективность тигециклина для лечения интраабдоминальных инфекций, вызванных анаэробными бактериями, независимо от показателей МПК, фармакокинетических/фармакодинамических параметров. Поэтому 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.

К препарату чувствительны грамположительные аэробные микроорганизмы: *Enterococcus* spp.<sup>†</sup>, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecalis*\* (включая чувствительные к ванкомицину штаммы), *Enterococcus faecalis* (включая резистентные к ванкомицину штаммы), *Enterococcus gallinarum*, ~~*Staphylococcus aureus*\*~~ (включая метициллин-чувствительные и резистентные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллин-чувствительные и резистентные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*\*, группа *Streptococcus anginosus*\* (включая *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*\*, *Streptococcus pneumoniae*\* (пенициллин-чувствительные штаммы), группа *Streptococci viridans*; грамотрицательные аэробные микроорганизмы: *Aeromonas hydrophilia*, *Citrobacter freundii*\*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*\*, *Legionella pneumophila*\*; анаэробы: *Clostridium perfringens*<sup>†\*</sup>, *Peptostreptococcus* spp.<sup>†</sup>, *Peptostreptococcus micros*<sup>†\*</sup>, *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<sup>†</sup>.

Микроорганизмы, обладающие собственной устойчивостью: грамотрицательные аэробы: *Pseudomonas aeruginosa*.

\* - виды, в отношении которых в клинических исследованиях продемонстрирована удовлетворительная активность.

† - см. выше раздел «Фармакодинамика».

### **Фармакокинетика**

**Всасывание.** Поскольку тигециклин вводится внутривенно, то биодоступность составляет 100 %.

**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  $866 \pm 233$  нг/мл при 30-минутных инфузиях и  $634 \pm 97$  нг/мл при 60-минутных инфузиях. Площадь под кривой «концентрация – время» ( $AUC$ )<sub>0-12 ч</sub> составила  $2349 \pm 850$  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 влиял на метаболизм, опосредованный следующими шестью изоформами цитохрома P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Тигециклин не демонстрировал НАДФ зависимость в подавлении CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, следовательно, не является необратимым ингибитором перечисленных изоферментов.

*Выведение.* 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.

*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.* Кларенс тигециклина не зависит от расы.

*Масса тела.* Кларенс, 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 для лечения синдрома диабетической стопы, госпитальной пневмонии или пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких.

*Дети старше 8 лет:*

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей (не применяется для лечения синдрома диабетической стопы);
- осложненные интраабдоминальные инфекции.

Тигециклин показан к применению в случаях, когда альтернативные антибиотики не подходят.

### **Противопоказания**

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

### **С осторожностью**

Тяжелая печеночная недостаточность.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Результаты исследований на животных показывают, что тигециклин проникает через плаценту и обнаруживается в тканях плода. При применении тигециклина наблюдалось снижение массы плода у крыс и кроликов (с соответствующими задержками в оссификации) и потеря плода у кроликов.

Не обнаружено тератогенного эффекта тигециклина на крыс или кроликов. В доклинических исследованиях безопасности <sup>14</sup>C-меченный тигециклин проникал через плаценту и обнаруживался в тканях плода, в том числе в костной ткани. У крыс и кроликов наблюдалось небольшое снижение массы плода и повышение частоты малых аномалий развития скелета (задержка оссификации костей) при назначении тигециклина при экспозиции, превышавшей экспозицию у человека при применении суточной дозы

препарата в 4,7 и 1,1 раз, основываясь на экспозиции (AUC) у крыс и кроликов соответственно. Наблюдалось повышение частоты потери плода у кроликов при экспозиции, превышавшей экспозицию у человека при применении суточной дозы препарата в 1,1 раз, основываясь на экспозиции (AUC) у кроликов в дозах, дающих минимальную токсичность для материнского организма. В период беременности применение 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 (см. «Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата»).

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

Курс лечения:

- при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, а также осложненных интраабдоминальных инфекциях 5-14 дней;
- при внебольничной пневмонии 7-14 дней.

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

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

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

*Пожилые пациенты.* Коррекция дозы не требуется.

*Применение у детей.* Тигециклин не следует применять у детей в возрасте младше 8 лет из-за недостаточных данных об эффективности и безопасности препарата у данной возрастной группы, а также в виду изменения окраски зубов (см. раздел «Особые указания»). Тигециклин применяют у детей в возрасте 8 лет и старше после консультации

со специалистом, обладающим опытом лечения инфекционных заболеваний.

Доза тигециклина для детей в возрасте 8-11 лет составляет 1,2 мг/кг каждые 12 часов.

Максимальная доза тигециклина 50 мг каждые 12 часов.

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

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

### ***Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата***

#### *Приготовление раствора*

Для растворения к содержимому флакона добавляют 5,3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы для инъекций 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. 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.

Восстановленный раствор тигециклина (первичное разведение), приготовленный с использованием 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы, может храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов. В случае, если температура хранения комнатная, раствор следует использовать немедленно.

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

Растворы препарата (первичное и вторичное разведения), приготовленные с использованием раствора Рингера лактата следует использовать сразу после приготовления.

#### *Введение*

Раствор тигециклина вводится путем внутривенной инфузии продолжительностью 30-60 минут каждые 12 часов.

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 для инъекций или раствором Рингера лактата. При проведении инфузии следует учитывать совместимость тигециклина и других препаратов, вводимых через один катетер (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

### **Побочное действие**

Наиболее частыми побочными эффектами 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 %).

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 (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

**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.

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

**Со стороны обмена веществ и питания:** *часто* - снижение аппетита.

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

**Со стороны сосудов:** *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 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.

**Со стороны кожи и подкожных тканей:** *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, реакция в месте введения, абсцесс, инфекция, сепсис; нечасто - септический шок, воспаление, боль, отек и флебит в месте инъекции, озноб.

**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.

**Со стороны дыхательной системы:** часто - пневмония.

**Реакции, характерные для антибиотиков:** псевдомембранозный колит.

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

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 побочных эффектов 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 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 путем внутривенной инфузии продолжительностью 60 мин приводило к учащению тошноты и рвоты. Тигециклин не удаляется при гемодиализе.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

### *Совместимость/несовместимость с лекарственными препаратами и растворителями при одновременном введении*

#### *Совместимость*

Тигециклин совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы для инъекций 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.

#### *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 %, и повышение AUC варфарина на 68 % и 29 %, соответственно. Механизм такого взаимодействия до настоящего времени не изучен. Поскольку тигециклин может удлинять как ПВ/МНО, так и 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.

МИНЗДРАВРОССИИ  
ЛП-007558-281021  
СОГЛАСОВАНО

*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.

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

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

### **Особые указания**

Чтобы уменьшить 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/анафилактоидные 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 может привести к перманентному изменению цвета зубов на желтый, серый, коричневый.

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 «Побочное действие»).

#### *Применение у детей*

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

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

Боль в области живота - часто встречающийся побочный эффект 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 окраски зубов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### **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.

50 мг действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично закупоренные пробками ~~резиновыми~~, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 флакон с инструкцией по применению в пачке картонной.

10 флаконов с инструкцией по применению в коробке картонной.

Для стационаров:

- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной;
- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной.

*Комплектация с растворителем.*

Натрия хлорид растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9 % 5 мл или 10 мл в ампулах стеклянных.

1 флакон и 1 ампула 10 мл или 2 ампулы по 5 мл в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной с инструкцией по применению в пачке картонной.

5 флаконов и 5 ампул по 10 мл или 10 ампул по 5 мл в отдельных КЯУ с инструкцией по применению в пачке картонной.

10 флаконов (2 КЯУ по 5 флаконов) и 10 ампул по 10 мл (2 КЯУ по 5 ампул) или 20 ампул по 5 мл (4 КЯУ по 5 ампул) с инструкцией по применению в пачке картонной.

В пачку вкладывают нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный. При использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный допускается не вкладывать.

**Условия хранения.** В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности.** 2 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

**Производитель/Держатель (владелец) регистрационного удостоверения/  
Организация, принимающая претензии от потребителей**

ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2. Тел./факс: (391) 204-14-77 / 261-17-44.

**Производитель/Фасовщик (первичная упаковка)/Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)**

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/53.

**Выпускающий контроль качества**

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/6,  
2/13.

МИНЗДРАВРОССИИ  
081558 25782  
СОГЛАСОВАНО

Генеральный директор  
ПАО «Красфарма»



Н.В. Новикова

МЗ РФ  
Экспертный отчет  
действителен для данной  
версии документа  
0 0 0 0 0 0 0 0 0 8  
ФГБУ ИИЭСМП

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационное удостоверение № ЛП-007558

Дата регистрации 28.10.2021

**ПАО «Красфарма», Россия,  
660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2**  
(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

**Тигециклин-КФ**

торговое наименование лекарственного препарата

**Тигециклин**

международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование

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

лекарственная форма, дозировка

**ПАО «Красфарма», Россия**

наименование производителя, страна

**Изменение № 1**

Дата внесения Изменения «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Старая редакция	Новая редакция
<b>ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Тигециклин-КФ</b>	<b>ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Тибакт</b>
Торговое наименование: Тигециклин-КФ.	Торговое наименование: Тибакт.
<b>Форма выпуска</b> Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора	<b>Форма выпуска</b> Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора

Старая редакция	Новая редакция
<p>для инфузий 50 мг.</p> <p>50 мг действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.</p> <p>1 флакон с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>10 флаконов с инструкцией по применению в коробке картонной.</p> <p>Для стационаров:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной;</li> <li>- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной.</li> </ul> <p><i>Комплектация с растворителем.</i></p> <p>Натрия хлорид растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9 % 5 мл или 10 мл в ампулах стеклянных.</p> <p>1 флакон и 1 ампула 10 мл или 2 ампулы по 5 мл в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>5 флаконов и 5 ампул по 10 мл или 10 ампул по 5 мл в отдельных КЯУ с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>10 флаконов (2 КЯУ по 5 флаконов) и</p>	<p>для инфузий 50 мг.</p> <p>50 мг действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.</p> <p>1 флакон с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>10 флаконов с инструкцией по применению в коробке картонной.</p> <p>Для стационаров: 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной.</p> <p><i>Комплектация с растворителем.</i></p> <p>Растворитель: натрия хлорид 0,9 % 5 мл или 10 мл в ампулах стеклянных.</p> <p>1 флакон и 1 ампула 10 мл или 2 ампулы по 5 мл в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>5 флаконов и 5 ампул по 10 мл или 10 ампул по 5 мл в отдельных КЯУ с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>10 флаконов (2 КЯУ по 5 флаконов) и 10 ампул по 10 мл (2 КЯУ по 5 ампул) или 20 ампул по 5 мл (4 КЯУ по 5 ампул) с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>В пачку вкладывают нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный. При</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>10 ампул по 10 мл (2 КЯУ по 5 ампул) или 20 ампул по 5 мл (4 КЯУ по 5 ампул) с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>В пачку вкладывают нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный. При использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный допускается не вкладывать.</p>	<p>использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный допускается не вкладывать.</p>
<p><b>Производитель/Держатель (владелец) регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии от потребителей</b></p> <p>ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2. Тел./факс: (391) 204-14-77 / 261-17-44.</p>	<p><b>Производитель/Держатель (владелец) регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии от потребителей</b></p> <p>ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2. Тел.: (391) 204-14-77.</p>

Генеральный директор  
ПАО «Красфарма»



Н.В. Новикова