ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТИгацил

(Tygacil®)

Склад:

діюча речовина: тайгециклін;

1 флакон містить 50 мг тайгецикліну;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; кислота хлористоводнева розведена; натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізат у вигляді злиплої маси або порошку оранжевого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування, тетрацикліни.
Код АТХ J01A A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Тайгециклін, антибіотик гліцилциклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекул аміно-ацил-тРНК в сайт А рибосоми. Це перешкоджає включенню амінокислотних залишків у нарощувані пептидні ланцюги.

Загалом вважається, що тайгецикліну притаманна бактеріостатична дія. При дослідженні впливу тайгецикліну на *Enterococcus spp., Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* в концентрації, яка в 4 рази вища за мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК), було виявлено зниження кількості колоній на 2 log.

Механізм резистентності.

Тайгециклін здатний переборювати 2 основні механізми резистентності до тетрацикліну: рибосомальний захист та активне виведення (ефлюкс). Для збудників родини *Enterobacterales* існує перехресна резистентність між тайгецикліном та міноциклінрезистентними ізолятами, обумовлена ефлюксними насосами, що забезпечують резистентність до багатьох лікарських засобів. Між тайгецикліном та більшістю класів антибіотиків немає перехресної резистентності, в основі якої лежить мішень дії. Тайгециклін чутливий до хромосомнокодованих ефлюксних насосів, що забезпечують резистентність до багатьох препаратів, представників *Proteeae* та *Pseudomonas aeruginosa*. Збудники родини *Proteeae* (*Proteus spp.*, *Providencia spp.* та *Morganella spp.*) загалом менш чутливі до тайгецикліну, ніж інші представники *Enterobacterales*. Знижену чутливість в обох групах пов'язують з суперекспресією неспецифічного ефлюксного насоса AcrAB, що забезпечує резистентність до багатьох препаратів. Знижена чутливість *Acinetobacter baumannii* пов'язана з суперекспресією ефлюксного насоса AdeABC.

Антибактеріальна активність в поєднанні з іншими антибактеріальними засобами

У дослідженнях *in vitro* рідко спостерігався антагонізм між тайгецикліном та іншими часто використовуваними класами антибіотиків.

Граничні точки.

Європейським комітетом перевірки антимікробної чутливості (EUCAST) були встановлені такі граничні точки для МПК:

	Граничні точки EUCAST	
Патоген	Гранична точка мінімальної пригнічувальної активності (МПК) (мг/л)	
	≤ S (Чутливий)	**> R (Стійкий)**
Enterobacterales: *Escherichia coli* та *Citrobacter koseri*: (†)	£ 0,5	> 0,5
Staphylococcus spp.	£ 0,5	> 0,5
Enterococcus spp.	£ 0,25	> 0,25
Streptococcus групи A, B, C та G	£ 0,125	> 0,125

(†) Для інших *Enterobacterales* активність тайгецикліну змінювалася від незначної для *Proteus spp., Morganella morganii* та *Providencia* до значної для інших видів.

Було встановлено клінічну ефективність застосування проти анаеробних бактерій при полімікробних інтраабдомінальних інфекціях, але кореляції між значеннями МПК, даними щодо фармакокінетики/фармакодинаміки та клінічними результатами немає. Отже, відомості про граничну точку для чутливості не надаються. Слід відмітити широкий діапазон МПК для організмів родів *Bacteroides* та *Clostridium*, який може включати значення, що перевищують 2 мг/л тайгецикліну.

Існує обмежена кількість даних щодо клінічної ефективності тайгецикліну проти ентерококів. Однак клінічні дослідження продемонстрували, що полімікробні інтраабдомінальні інфекції піддаються лікуванню тайгецикліном.

Чутливість.

Частота набутої резистентності може змінюватись залежно від місцезнаходження та періоду відбору досліджуваних мікроорганізмів; також бажано мати локальні відомості щодо резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності, коли місцева набута резистентність досягла такого рівня, що користь застосування препарату принаймні при деяких типах інфекцій стає сумнівною, слід звернутися за допомогою до експерта.

Патогенні мікроорганізми.

Переважно чутливі види.

- Грампозитивні аероби:

Enterococcus spp.†

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

*Streptococcus agalactiae**

Група *Streptococcus anginosus** (включає *S. anginosus, S. intermedius, S. constellatus*)

*Streptococcus pyogenes**

Стрептококи групи *Viridans*

- Грамнегативні аероби:

*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

*Escherichia coli**

- Анаероби:

Clostridium perfringens†

Peptostreptococcus spp.†

Prevotella spp.

Види, для яких набута резистентність може бути проблемою

- Грамнегативні аероби**:**

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

*Enterobacter cloacae**

Klebsiella aerogenes

*Klebsiella oxytoca**

*Klebsiella pneumoniae**

Stenotrophonas maltophilia

- Анаероби:

Група *Bacteroides fragilis†*

Види, резистентні від природи.

- Грамнегативні аероби**:**

Morganella morganii

Proteus spp.

Providencia spp.

Serratia marcescens

Pseudomonas aeruginosa

* Відмічено види, щодо яких була показана задовільна активність під час клінічних досліджень.

† Див. «Граничні точки» вище.

Електрофізіологія серця.

В ході рандомізованого плацебо- та активноконтрольованого перехресного чотириступеневого дослідження інтервалу QTc за участю 46 здорових добровольців не було виявлено жодного значущого впливу на інтервал QTc при застосуванні разової дози тайгецикліну 50 мг або 200 мг внутрішньовенно.

Діти.

Тайгециклін (0,75; 1 або 1,25 мг/кг) застосовували в ході відкритого дослідження багатократних *наростаючих доз за участю 39 дітей віком від 8 до 11 років з* ускладненими інтраабдомінальними інфекціями або ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин*. Усі пацієнти отримували тайгециклін внутрішньовенно від мінімум 3 до максимум 14 днів підряд із додатковою можливістю перейти на пероральні антибіотики на четвертий день або пізніше.*

*Клінічне одужання оцінювали між 10 та 21 днем після застосування останньої дози. Зведені результати щодо клінічної відповіді у модифікованій популяції пацієнтів, які розпочали лікування (*mITT), представлені у таблиці 1.

Таблиця 1.

Клінічне одужання, популяція mITT.

Показання	0,75 мг/кг, n/N (%)	1 мг/кг, n/N (%)	1,25 мг/кг, n/N (%)
Ускладнені інфекції черевної порожнини	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50.0)
Загалом	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Наведені вище дані з ефективності слід брати до уваги з обережністю, оскільки в цьому дослідженні було дозволено застосувати супутні антибіотики; крім того, слід враховувати невелику кількість пацієнтів.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Біодоступність тайгецикліну становить 100 %, оскільки його застосовують внутрішньовенно.

Розподіл.

Зв'язування тайгецикліну з білками плазми *in vitro* становило приблизно 71–89 % при концентраціях, які спостерігалися у ході клінічних досліджень (від 0,1 до 1,0 мкг/мл). Фармакокінетичні дослідження на тваринах та з участю людей продемонстрували, що тайгециклін швидко розподіляється в тканинах.

При застосуванні разової дози або при багаторазовому застосуванні ^{14}C-тайгецикліну щурам радіоактивність добре розподілялася в більшості тканин; найбільша кількість була виявлена у кістковому мозку, слинних залозах, щитовидній залозі, селезінці та нирках. У людей об'єм розподілу тайгецикліну в рівноважному стані в середньому становить 500–700 л (7–9 л/кг), що вказує на активний розподіл тайгецикліну поза плазмою та накопичення його в тканинах.

Даних щодо здатності тайгецикліну проникати через гематоенцефалічний бар'єр у людей немає.

У клініко-фармакологічних дослідженнях із застосуванням терапевтичної дози (100 мг, надалі – по 50 мг кожні 12 годин) було встановлено, що C_{max} тайгецикліну в сироватці крові в рівноважному стані становить 866 ± 233 нг/мл при інфузії препарату протягом 30 хвилин та 634 ± 97 нг/мл при інфузії протягом 60 хвилин. Значення AUC_{0-12h} у рівноважному стані становить 2349 ± 850 нг·годину/мл.

Біотрансформація.

Розраховано, що в середньому менше 20 % тайгецикліну метаболізується перед виведенням з організму. Після введення ^{14}C-тайгецикліну здоровим добровольцям чоловічої статі у сечі та калі був виявлений незмінений ^{14}C-мічений матеріал; також були присутні глюкуронід, N-ацетиловий метаболіт та епімер тайгецикліну.

Дослідження на мікросомах печінки людини *in vitro* демонструють, що тайгециклін не інгібує метаболізм, опосередкований будь-якою з шести ізоформ цитохрому P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4 шляхом конкурентного інгібування. Крім того, тайгециклін не виявляє залежності від нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфату при пригніченні CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A, що дає змогу припустити відсутність суїцидного інгібування цих CYP ензимів.

Виведення.

Визначення загальної радіоактивності у калі та сечі після застосування ^{14}C-тайгецикліну показує, що 59 % дози виводиться з калом та жовчю, а 33 % – з сечею. Загалом основний шлях виведення тайгецикліну – це екскреція незміненого тайгецикліну з жовчю. Допоміжні шляхи – утворення глюкуроніду та виведення у незміненому вигляді нирками. Загальний кліренс тайгецикліну при внутрішньовенному застосуванні становить 24 л/годину, а нирковий кліренс – приблизно 13 % від загального. Тайгецикліну властива поліекспоненційна елімінація з сироватки; при застосуванні декількох доз середній період напіввиведення становить 42 години, хоча існує значна міжіндивідуальна варіабельність.

Результати *in vitro* досліджень з використанням клітин Caco-2 демонструють, що тайгециклін не інгібує потік дигоксину, що свідчить про те, що тайгециклін не є інгібітором P-глікопротеїну. Результати, отримані *in vitro*, узгоджуються з інформацією щодо відсутності впливу тайгецикліну на кліренс дигоксину, отриманою у рамках описаного нижче дослідження взаємодії лікарських засобів *in vivo* (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

На підставі результатів дослідження *in vitro* з використанням клітинної лінії, яка характеризується надмірною експресією P-глікопротеїну, тайгециклін є субстратом P-глікопротеїну. Потенційний внесок опосередкованого P-глікопротеїном транспорту у розподілення тайгецикліну *in vivo* невідомий. Супутнє застосування інгібіторів P-глікопротеїну (наприклад кетоконазолу або циклоспорину) або індукторів P-глікопротеїну (наприклад рифампіцину) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну.

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції печінки.

Фармакокінетичний розподіл разової дози тайгецикліну не змінювався у пацієнтів з незначними порушеннями функції печінки. Однак у пацієнтів з помірними та значними порушеннями функції печінки (В та С згідно з класифікацією Чайлда − П'ю) системний кліренс тайгецикліну зменшується на 25 % та 55 % відповідно, а період напіввиведення тайгецикліну подовжується на 23 % та 43 % відповідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок.

Фармакокінетичний розподіл разової дози тайгецикліну не змінюється у пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хвилину, n=6). При тяжких порушеннях функції нирок значення AUC було на 30 % вищим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку.

Загалом не виявлено різниці між фармакокінетичними показниками здорових добровольців літнього віку та молодшого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти.

Фармакокінетику тайгецикліну вивчали у ході двох досліджень. Перше дослідження включало дітей віком 8–16 років (n=24), які отримували тайгециклін разово (0,5 мг/кг, 1 мг/кг або 2 мг/кг, до максимальної дози 50 мг, 100 мг та 150 мг відповідно) внутрішньовенно впродовж 30 хвилин. Друге дослідження було проведено у дітей віком 8–11 років, які отримували тайгециклін багатократно (0,75 мг/кг, 1 мг/кг або 1,25 мг/кг, до максимальної дози 50 мг) кожні 12 годин внутрішньовенно впродовж 30 хвилин. У ході цих досліджень навантажувальні дози не використовували. Фармакокінетичні параметри наведені у таблиці 2.

Таблиця 2.

Доза, нормалізована на 1 мг/кг, середнє значення ± СВ C_{max} і AUC тайгецикліну у дітей.

Вік (роки)	*N*	*C_{max} (нг/мл)*	*AUC (нг•годину/мл)**
Одноразова доза			
8–11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12–16	16	8508 ± 11 433	7026 ± 4088
Багаторазова доза			
8–11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

* Одноразова доза - $AUC_{0-\infty}$, багаторазова доза - AUC_{0-12h}.

Цільова AUC_{0-12h} у дорослих після застосування рекомендованої навантажувальної дози 100 мг та дози 50 мг кожні 12 годин становила приблизно 2500 нг•годину/мл.

Аналіз популяції для оцінки фармакокінетики в обох дослідженнях визначив масу тіла як коваріату кліренсу тайгецикліну у дітей віком від 8 років. Режим дозування 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин (до максимальної дози у 50 мг кожні 12 годин) для дітей віком 8–12 років та 50 мг кожні 12 годин для підлітків віком 12–18 років, ймовірно, призведе до експозиції препарату подібної до такої, що спостерігається у дорослих при затвердженому режимі дозування.

У ході цих досліджень у деяких дітей спостерігалися вищі значення C_{max}, ніж у дорослих. Тому дітям обирати швидкість проведення інфузії тайгецикліну слід з обережністю.

Стать.

Не було виявлено клінічно значущих відмінностей між кліренсом тайгецикліну у чоловіків та жінок. Було визначено, що AUC у жінок була на 20 % вища, ніж у чоловіків.

Раса.

Кліренс тайгецикліну не залежить від раси.

Маса тіла.

Кліренс, кліренс з уточненням залежно від маси тіла та AUC у пацієнтів з різною масою тіла, включаючи пацієнтів з масою ≥ 125 кг, істотно не відрізнялися. У пацієнтів з масою ≥ 125 кг значення AUC було нижче на 24 %. Даних для пацієнтів з масою тіла 140 кг та більше немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

Тигацил призначають дорослим та дітям віком від 8 років для лікування (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»):

- ускладнених інфекцій шкіри та м’яких тканин, за винятком інфікованої діабетичної стопи (див. розділ «Особливості застосування»);

- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій.

Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийнятні до застосування (див. розділ «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Слід звернути увагу на офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад».

Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводили лише за участю дорослих.

Одночасне застосування тайгецикліну та варфарину (25 мг однократно) здоровим добровольцям призводило до зниження кліренсу R-варфарину та S-варфарину на 40 % та 23 % і до підвищення AUC на 68 % та 29 % відповідно. Механізм цієї взаємодії досі не відомий. Згідно з наявними даними, не можна припустити, що ця взаємодія може призвести до істотних змін міжнародного нормалізованого співвідношення. Однак оскільки тайгециклін може подовжувати як протромбіновий час, так і активований частковий тромбопластиновий час, при одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»). Варфарин не впливав на фармакокінетичний профіль тайгецикліну.

Тайгецикліну не притаманний екстенсивний метаболізм. Отже, очікується, що активні речовини, які є інгібіторами чи індукторами ізоформ CYP450 не будуть впливати на його кліренс. Тайгециклін *in vitro* не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ензимів CYP450 (див. розділ «Фармакокінетика»).

Тайгециклін у рекомендованих дозах не впливає на швидкість чи ступінь абсорбції або кліренс дигоксину (0,5 мг, а потім по 0,25 мг щоденно) при застосуванні здоровим дорослим добровольцям. Дигоксин не впливає на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Отже, при одночасному застосуванні тайгецикліну з дигоксином потреби в коригуванні дози немає.

Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизаплідними засобами може знизити ефективність протизаплідних засобів.

Одночасне застосування тайгецикліну та інгібіторів кальциневрину, таких як такролімус або циклоспорин, може призвести до підвищення мінімальних концентрацій інгібіторів кальциневрину в сироватці крові. Таким чином, концентрації інгібітору кальциневрину в сироватці слід контролювати під час лікування тайгецикліном, щоб уникнути токсичності препарату.

Згідно з результатами дослідження *in vitro*, тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну (див. розділ «Фармакокінетика»).

Особливості застосування.

У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м’яких тканин, ускладненими інтраабдомінальними інфекціями, інфікованою діабетичною стопою, госпітальною пневмонією та у ході досліджень за участю пацієнтів зі стійкими патогенами, вищий процент летальності спостерігався серед пацієнтів, які застосовували тайгециклін, порівняно з пацієнтами, які застосовували препарат порівняння. Причини цього залишаються невідомими, але не можна виключити нижчу ефективність і безпеку порівняно з препаратами порівняння, що застосовувались у дослідженнях.

Суперінфекція.

У ході клінічних досліджень у пацієнтів з ускладненими інтраабдомінальними інфекціями погіршене загоєння хірургічної рани асоціювалося з суперінфекцією. За пацієнтами із погіршеним загоєнням слід спостерігати з метою виявлення суперінфекції (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти, у яких розвиваються суперінфекції, зокрема госпітальна пневмонія, ймовірно мають гірші результати лікування. За пацієнтами слід ретельно спостерігати щодо розвитку суперінфекції. Якщо після початку застосування тайгецикліну визначається інша локалізація інфекції, окрім ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин або ускладнених інтраабдомінальних інфекцій, слід розглянути можливість застосування альтернативної антибактеріальної терапії, для якої було продемонстровано ефективність щодо лікування специфічного типу наявної (-их) інфекції (-ій).

Анафілаксія.

При застосуванні тайгецикліну повідомлялося про розвиток анафілактичних/ анафілактоїдних реакцій, які є потенційно небезпечними для життя (див. розділ «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Печінкова недостатність.

Повідомлялося про випадки ураження печінки, переважно холестатичного типу, включаючи випадки печінкової недостатності з летальним наслідком у пацієнтів, які застосовували тайгециклін. Хоча розвиток печінкової недостатності у пацієнтів, які застосовували тайгециклін, може бути зумовлений основними захворюваннями або препаратами, які застосовувалися одночасно, необхідно враховувати можливий вплив тайгецикліну на розвиток цього стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Антибіотики класу тетрациклінів.

Антибіотики класу гліцилциклінів структурно подібні до антибіотиків тетрациклінового ряду. При застосуванні тайгецикліну можуть виникати побічні реакції, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні антибіотиків тетрациклінового ряду. Побічні реакції можуть включати підвищену чутливість до світла, псевдотумор мозку, панкреатит та антианаболічну дію, яка призводила до підвищення рівня азоту сечовини в крові, азотемії, ацидозу та гіперфосфатемії (див. розділ «Побічні реакції»).

Панкреатит.

Гострий панкреатит, що може бути тяжкого ступеня, виникав (частота невідома) асоційовано із застосуванням тайгецикліну (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно розглянути можливість встановлення діагнозу гострий панкреатит пацієнтам, які застосовують тайгециклін, якщо у них спостерігають розвиток клінічних симптомів, ознак чи відхилень у лабораторних аналізах, характерних для гострого панкреатиту. Більшість відомих випадків панкреатиту розвивались щонайменше через 1 тиждень застосування тайгецикліну. В деяких випадках панкреатит розвивався у пацієнтів, які не мали відомих факторів ризику розвитку панкреатиту. Зазвичай після припинення застосування тайгецикліну стан пацієнтів покращується. Слід розглянути можливість припинити застосування тайгецикліну при підозрі на розвиток панкреатиту.

Коагулопатія

Тайгециклін може подовжувати як протромбіновий час (ПЧ), так і активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). Крім того, повідомлялося про гіпофібриногенемію під час застосування тайгецикліну. Тому параметри згортання крові, такі як ПЧ або інший відповідний показник антикоагуляційного тесту, включаючи фібриноген в крові, слід контролювати до початку лікування тайгецикліном та регулярно під час лікування. Особлива обережність рекомендується у пацієнтів із серйозними захворюваннями та у пацієнтів, що також застосовують антикоагулянти.

Основні захворювання.

Досвід застосування тайгецикліну при інфекціях у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями обмежений.

Клінічні дослідження застосування тайгецикліну для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин найчастіше проводили за участю пацієнтів із запаленням підшкірної тканини (58,6 %) та подальшими тяжкими абсцесами (24,9 %). Пацієнти із тяжкими основними захворюваннями, такими як порушення імунітету, інфіковані пролежні, або пацієнти, які потребували лікування, тривалішого за 14 днів (наприклад з некротичним фасцитом), не брали участі у дослідженнях. Також було залучено обмежену кількість пацієнтів з супутніми захворюваннями, такими як цукровий діабет (25,8 %), захворювання периферичних судин (10,4 %), пацієнти, які застосовували наркотичні препарати внутрішньовенно (4,0 %) та з ВІЛ-інфекцією (1,2 %). Також наявний обмежений досвід лікування пацієнтів із супутньою бактеріємією (3,4 %). Отже, лікування таких пацієнтів потребує обережності. Результати масштабного дослідження із залученням пацієнтів з інфікованою діабетичною стопою показали меншу ефективність тайгецикліну порівняно з референтним препаратом, тому його не рекомендується застосовувати пацієнтам цієї групи (див. розділ «Показання»).

Клінічні дослідження застосування тайгецикліну для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій найчастіше проводили за участю пацієнтів з ускладненим апендицитом (50,3 %), а також пацієнтів з менш поширеними діагнозами, такими як ускладнений холецистит (9,6 %), перфорація кишечнику (9,6 %), інтраабдомінальний абсцес (8,7 %), перфорація виразки шлунка або дванадцятипалої кишки (8,3 %), перитоніт (6,2 %) і ускладнений дивертикуліт (6,0 %). У 77,8 % цих пацієнтів був перитоніт, який виявлявся при хірургічному втручанні. У дослідження було залучено обмежену кількість пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями: порушенням імунітету, тяжкістю клінічного стану за шкалою APACHE II > 15 (3,34 %), хірургічно виявленими множинними інтраабдомінальними абсцесами (11,4 %). Також наявний обмежений досвід щодо лікування пацієнтів із супутньою бактеріємією (5,6 %). Отже, при лікуванні таких пацієнтів необхідно проявляти обережність.

У разі застосування тайгецикліну пацієнтам з ускладненими інтраабдомінальними інфекціями тяжкого ступеня, що виникли внаслідок перфорації кишечнику, початкової стадії сепсису чи септичного шоку, слід розглянути можливість застосування комбінованого антибактеріального лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив холестазу на фармакокінетику тайгецикліну точно не встановлений. Виділення тайгецикліну з жовчю становить приблизно 50 % від загальної кількості, що виділяється з організму. Отже, необхідно ретельно наглядати за пацієнтами з холестазом.

При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів повідомлялося про розвиток псевдомембранозного коліту, що за ступенем тяжкості може бути від легкого до небезпечного для життя. Отже, важливо розглядати можливість встановлення такого діагнозу пацієнтам з діареєю протягом або після застосування будь-якого антибактеріального препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування тайгецикліну може призвести до посиленого росту нечутливих організмів, включаючи гриби. Під час лікування слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

Результати дослідження тайгецикліну на щурах показали зміну забарвлення кісток. Застосування тайгецикліну під час розвитку зубів може призвести до стійкої зміни забарвлення

зубів у людей (див. розділ «Побічні реакції»).

Діти.

Клінічний досвід застосування тайгецикліну для лікування інфекцій у дітей віком від 8 років дуже обмежений (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»). Тому слід обмежити застосування цього препарату тими клінічними випадками, коли відсутня альтернативна антибактеріальна терапія.

Такі побічні реакції, як нудота та блювання, дуже часто спостерігаються у дітей та підлітків (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно взяти до уваги можливий розвиток дегідратації. Дітям краще вводити препарат за допомогою внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин.

Як і у дорослих, у дітей спостерігалися часті випадки болю у черевній порожнині. Такий біль може свідчити про панкреатит. У разі розвитку панкреатиту застосування тайгецикліну слід припинити.

Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри коагуляції, показники крові, рівні амілази та ліпази.

Тигацил не слід застосовувати дітям віком до 8 років через відсутність інформації щодо безпеки та ефективності препарату для цієї вікової групи, а також тому, що тайгециклін може бути пов’язаним зі стійкою зміною забарвлення зубів (див. розділ «Побічні реакції»).

Інформація про допоміжні речовини.

Тигацил містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 5 мл розчину. Пацієнтам, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію, можна повідомити, що цей лікарський засіб практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Інформації щодо застосування тайгецикліну вагітним немає або її кількість обмежена. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Як і антибіотики тетрациклінового ряду, тайгециклін може спричиняти стійке ураження зубів (зміна забарвлення та дефекти емалі) та затримувати процеси осифікації у плода при експозиції *in utero* у другій половині вагітності, а також у дітей віком до 8 років внаслідок накопичення в тканинах з високим рівнем обміну кальцію та утворенням хелатних комплексів, які містять кальцій (див. розділ «Особливості застосування»). Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає тайгециклін/метаболіти у грудне молоко. Доступні дані, отримані із досліджень на тваринах, демонструють, що тайгециклін/метаболіти проникають у молоко. Не можна виключити ризику для новонароджених/немовлят у людини. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити/перервати терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Фертильність. Вплив тайгецикліну на фертильність людини не вивчався. Доклінічні дослідження тайгецикліну, проведені на щурах, не вказують на шкідливий вплив на фертильність або репродуктивну функцію. У самок щурів не спостерігалося пов'язаних з препаратом ефектів на яєчники або овариальні цикли при застосуванні у дозах, які до 4,7 разів перевищували добову дозу для людини на основі значення AUC.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Дорослі.

Початкова рекомендована доза становить 100 мг, надалі слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5–14 днів.

Діти та підлітки (віком від 8 до 18 років).

- *Діти віком від 8 до 12 років:* 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза − 50 мг кожні 12 годин протягом 5–14 днів.

- *Підлітки віком від 12 до 18 років:* 50 мг кожні 12 годин протягом 5–14 днів.

Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта.

Пацієнти літнього віку.

Корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки.

Пацієнтам із легким чи помірним ураженням печінки (ступінь А та В за класифікацією Чайлда − П'ю) корекція дози не потрібна.

Пацієнтам (включаючи дітей) з тяжкою печінковою недостатністю (ступінь С за класифікацією Чайлда − П'ю) дозу тайгецикліну слід зменшити на 50 %. Дозу препарату для дорослих слід зменшити до 25 мг кожні 12 годин після дози навантаження 100 мг. Препарат необхідно застосовувати з обережністю та контролювати відповідь на лікування у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (ступінь С за класифікацією Чайлда − П'ю) на введення (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок.

Пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування.

Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин (див. розділ «Особливості застосування»). Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин (див. розділ «Особливості застосування»).

Інформацію щодо відновлення та розведення лікарського засобу перед застосуванням.

Для досягнення концентрації тайгецикліну 10 мг/мл порошок слід відновити за допомогою 5,3 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій (9 мг/мл), 5 % розчину декстрози для ін'єкцій (50 мг/мл) або розчину Рінгера з лактозою для ін'єкцій. Вміст флакона слід обережно перемішати, обертаючи його до повного розчинення порошку. Потім 5 мл отриманого розчину негайно відібрати з флакона та ввести у пакет для внутрішньовенних інфузій об'ємом 100 мл або інший відповідний контейнер для інфузії (наприклад у скляний флакон).

Щоб отримати дозу 100 мг, слід відновити 2 флакони в пакеті для внутрішньовенних інфузій об'ємом 100 мл або в іншому відповідному контейнері для інфузії (наприклад у скляному флаконі).

Примітка: флакон містить 6 % надлишку, отже 5 мл приготовленого розчину є еквівалентом 50 мг діючої речовини.

Відновлений розчин повинен мати забарвлення від жовтого до оранжевого; якщо розчин має інше забарвлення, його слід викинути. Перед введенням препарати для парентерального застосування необхідно візуально перевірити на наявність механічних включень та зміну кольору (наприклад на зелений чи чорний).

Тайгециклін слід вводити внутрішньовенно через окрему систему для внутрішньовенних ін'єкцій або через Y-подібний катетер. Якщо одна система використовується для послідовного введення декількох діючих речовин, то перед та після введення тайгецикліну її слід промити 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій (9 мг/мл) або 5 % розчином декстрози для ін'єкцій (50 мг/мл). При виконанні ін'єкцій через спільну систему необхідно використовувати розчини для інфузій, сумісні як з тайгецикліном, так і з іншими лікарськими засобами, які вводять через цю систему (див. розділ «Несумісність»).

Флакон з лікарським засобом призначений для разового використання; будь-який невикористаний препарат або його залишки препарату слід утилізувати згідно місцевих вимог.

Сумісні розчини для внутрішньовенного введення:

- 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій (9 мг/мл);

- 5 % розчин декстрози для ін'єкцій (50 мг/мл);

- розчин Рінгера з лактозою для ін'єкцій.

При введенні через Y-подібний катетер сумісність розчину тайгецикліну, приготовленого із використанням 0,9 % розчину натрію хлориду, підтверджена для таких препаратів або

розчинників: амікацин, добутамін, допаміну гідрохлорид, гентаміцин, галоперидол, розчин Рінгера з лактозою, лідокаїну гідрохлорид, метоклопрамід, морфін, норепінефрин, піперацилін/тазобактам (лікарська форма, що містить ЕДТА), калію хлорид, пропофол, ранітидину гідрохлорид, теофілін та тобраміцин.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Дані про це відсутні.

Тигацил не слід застосовувати дітям до 8 років через зміну забарвлення зубів (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Передозування.

Специфічної інформації щодо лікування передозування немає. При однократному введенні 300 мг тайгецикліну протягом 60 хвилин внутрішньовенно здоровим добровольцям спостерігали збільшення частоти виникнення нудоти та блювання.

Тайгециклін не видаляється за допомогою гемодіалізу у значущій кількості.

Побічні реакції.

Загалом протягом 3 та 4 фази клінічних досліджень тайгецикліну було проліковано 2393 пацієнти з ускладненими інфекціями шкіри та м’яких тканин і ускладненими інтраабдомінальними інфекціями.

Протягом клінічних досліджень найчастішими побічними реакціями, пов’язаними із застосуванням лікарського засобу, були нудота (21 %) та блювання (13 %). Ці реакції були у більшості випадків легкого або середнього ступеня, зазвичай розвивалися на початку лікування (через 1–2 дні) та були оборотними.

Побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні тайгецикліну, включаючи виявлені під час клінічних досліджень та досліджень після виходу препарату на ринок, наведено нижче із частотою: дуже часто: ≥ 1/10; часто: ≥ 1/100 та < 1/10; нечасто: ≥ 1/1000 та < 1/100; рідко: ≥ 1/10000 та < 1/1000; дуже рідко: < 1/10000; частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

Побічні реакції на лікарській засіб, виявлені після виходу препарату на ринок, зазначені символом «*».

Інфекції та інвазії.

Часто: сепсис/септичний шок, пневмонія, абсцес, інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Часто: подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження

протромбінового часу.

Нечасто: тромбоцитопенія, підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення.

Рідко: гіпофібриногенемія.

Частота невідома: гіпофібриногенемія.

З боку імунної системи.

Частота невідома: анафілактичні/анафілактоїдні реакції* (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Порушення обміну речовин та аліментарні порушення.

Часто: гіпоглікемія, гіпопротеїнемія.

З боку нервової системи.

Часто: запаморочення.

З боку судинної системи.

Часто: флебіт.

Нечасто: тромбофлебіт.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота, блювання, діарея.

Часто: біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія.

Нечасто: гострий панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи.

Часто: підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АлАТ) в сироватці крові, гіпербілірубінемія.

Нечасто: жовтяниця, ураження печінки, здебільшого холестатичні.

Частота невідома: печінкова недостатність* (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Часто: свербіж, висипання.

Частота невідома: тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса − Джонсона*.

Загальні порушення та реакції у місці введення.

Часто: погіршення загоєння, реакції у місці ін’єкції, головний біль.

Нечасто: запалення у місці ін’єкції, біль у місці ін’єкції, набряк у місці ін’єкції, флебіт у місці

ін’єкції.

Лабораторні дослідження.

Часто: підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові.

Побічні реакції, властиві антибіотикам.

- Псевдомембранозний коліт від незначного ступеня тяжкості до такого, що становить загрозу для життя (див. розділ «Особливості застосування»).

- Надмірний ріст нечутливих до антибіотиків мікроорганізмів, включаючи гриби (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, властиві антибіотикам тетрациклінового ряду.

Антибіотики класу гліцилциклінів структурно подібні до антибіотиків тетрациклінового ряду. Побічні реакції, що виникають при застосуванні антибіотиків тетрациклінового ряду, можуть включати підвищену фоточутливість, доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію, панкреатит та антианаболічну дію, яка призводила до підвищення рівня азоту сечовини в крові, азотемії, ацидозу та гіперфосфатемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування тайгецикліну в період розвитку зубів може призвести до стійкої зміни забарвлення зубів (див. розділ «Особливості застосування»).

У ході 3 та 4 фази клінічних досліджень із залученням пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м’яких тканин і ускладненими інтраабдомінальними інфекціями, про виникнення серйозних побічних реакцій, пов’язаних з інфекціями, частіше повідомляли для пацієнтів, які застосовували тайгециклін (7,1 %) по відношенню до препаратів порівняння (5,3 %). Суттєві відмінності спостерігали щодо частоти виникнення сепсису/септичного шоку при застосуванні тайгецикліну (2,2 %) та препаратів порівняння (1,1 %).

У посттерапевтичний період порушення АсАТ та АлАТ виникали частіше у пацієнтів, які застосовували тайгециклін, порівняно з пацієнтами, які застосовували препарат порівняння і у яких такі порушення виникали частіше під час терапії.

У ході 3 та 4 фази клінічних досліджень із залученням пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м’яких тканин і ускладненими інтраабдомінальними інфекціями летальні наслідки спостерігалися у 2,4 % (54/2216) пацієнтів, які застосовували тайгециклін та у 1,7 % (37/2206) пацієнтів, які застосовували активні препарати порівняння.

Діти.

Дані щодо безпеки, отримані під час двох фармакокінетичних досліджень (див. розділ «Фармакокінетика»), є дуже обмеженими. Жодних нових чи непередбачуваних проблем з безпекою тайгецикліну протягом цих досліджень не спостерігалось.

Безпека застосування тайгецикліну вивчалася у ході відкритого фармакокінетичного дослідження з одноразовим застосуванням наростаючих доз *за участю 25 дітей віком від 8 до 16 років, які нещодавно видужали від інфекцій. Профіль побічних реакцій тайгецикліну у них в цілому збігався з таким у дорослих.*

Безпека тайгецикліну також вивчалася у ході відкритого фармакокінетичного дослідження з

багаторазовим застосуванням *наростаючих доз за участю 58 дітей віком від 8 до 11 років із* ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин *(n=15),* ускладненими інтраабдомінальними інфекціями (n=24) або з негоспітальною пневмонією (n=19). Профіль побічних реакцій тайгецикліну у цих дітей в цілому збігався з таким у дорослих, за винятком нудоти (48,3 %), блювання (46,6 %) та підвищення рівня ліпази в сироватці крові (6,9 %), які спостерігалися із більшою частотою, ніж у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу.

Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

24 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Приготовлений розчин потрібно використати негайно.

Несумісність.

Нижчезазначені активні речовини не можна вводити одночасно з тайгецикліном через один і той самий Y-подібний катетер: амфотерицин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомепразол, омепразол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення pH понад 7.

Цей лікарський препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном.

Упаковка.

Порошок у скляних флаконах; по 10 флаконів в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ваєт Лєдерлє С.р.Л.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Віа Франко Горгоне Зет. Ай. - 95100 Катаніа (СіТі), Італія.