Тигециклин



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде лиофилизированной массы или лиофилизированного порошка оранжевого цвета.

	1 фл.
тигециклин	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 100 мг, хлористоводородная кислота - q.s до pH 4.5- 5.5.

Растворитель: натрия хлорид 0.9%

50 мг - флаконы бесцветного стекла вместимостью 6 мл (1) (в комплекте с растворителем 10 мл амп. 1 шт.) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
50 мг - флаконы бесцветного стекла вместимостью 6 мл (10) (в комплекте с растворителем 10 мл амп. 10 шт.) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
50 мг - Флаконы бесцветного стекла объемом 10 мл (1) (в комплекте с растворителем 10 мл амп.) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
50 мг - Флаконы бесцветного стекла объемом 10 мл (10) (в комплекте с растворителем 10 мл амп. 10 шт.) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
50 мг - Флаконы бесцветного стекла объемом 20 мл (1) (в комплекте с растворителем 10 мл амп.) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
50 мг - Флаконы бесцветного стекла объемом 20 мл (10) (в комплекте с растворителем 10 мл амп. 10 шт.) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
(от 1 до 100)
50 мг - флаконы бесцветного стекла вместимостью 6 мл (1) (1-100 шт.) - коробки картонные (для стационаров).
50 мг - Флаконы бесцветного стекла объемом 10 мл (1) (1-100 шт.) - коробки картонные (для стационаров).
50 мг - Флаконы бесцветного стекла объемом 20 мл (1) (1-100 шт.) - коробки картонные (для стационаров).

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антибиотик группы глицилциклинов, структурно сходен с тетрациклинами. Ингибирует трансляцию белка у бактерий за счет связывания с 30S-субъединицей рибосом 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 МПК тигециклина наблюдалось уменьшение на два порядка числа колоний Enterococcus spp., Staphylococcus aureus и Escherichia coli.

Бактерицидное действие тигециклина отмечено в отношении Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae и

Legionella pneumophila.

К тигециклину *чувствительны грамположительные аэробные микроорганизмы:* 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), Streptococcus pneumoniae (пенициллин-резистентные штаммы), группа Streptococcus viridans; *грамотрицательные аэробные микроорганизмы:* Aeromonas hydrophilia, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу широкого спектра), Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу широкого спектра), Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Serratia marcescens, Bacteroides fragilis group, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus spp., Peptostreptococcus micros, Prevotella spp.; *атипичные микроорганизмы:* Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.

В отношении Acinetobacter spp., Streptococcus pneumoniae, других стрептококков, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoea и Neisseria meningitidis, не получено убедительных доказательств эффективности тигециклина.

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 Bacteroides spp. и Clostridium spp., в ряде случаев превышающих 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.

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

Виды, у которых возможно развитие приобретенной устойчивости: Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia, Morganella morganii, Providencia spp., Proteus spp., Stenotrophomonas maltophilia.

Микроорганизмы, обладающие собственной устойчивостью: Pseudomonas aeruginosa.

Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение. Кроме того, активность тигециклина не подавляется ни действием β-лактамаз (включая β-лактамазы расширенного спектра), ни модификацией чувствительных к антибиотику участков бактериальной оболочки, ни путем активного выведения антибиотика из бактериальной клетки или модификацией мишени воздействия (например, гиразы/топоизомеразы). Таким образом, тигециклин обладает широким спектром антибактериальной активности. Однако у тигециклина отсутствует защита против механизма резистентности микроорганизмов в виде активного выведения из клетки, кодируемого хромосомами Proteeae и Pseudomonas aeruginosa(система оттока MexXY-OprM). Между тигециклином и большинством классов антибиотиков не существует перекрестной устойчивости.

В целом, микроорганизмы, принадлежащие к Proteus spp., Providencia spp. и Morganella spp., менее чувствительны к тигециклину, чем другие представители Enterobacteriaceae. Кроме того, обнаружена некоторая приобретенная устойчивость у Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes и Enterobacter cloacae. Пониженная чувствительность представителей обеих групп к тигециклину обусловлена сверхэкспрессией гена неспецифичного активного выведения AcrAB, обеспечивающего резистентность ко многим лекарственным веществам. Описана пониженная чувствительность к тигециклину и Acinetobacter baumannii.

Фармакокинетика

Поскольку тигециклин вводят в/в, он характеризуется 100% биодоступностью.

При концентрациях от 0.1 до 1 мкг/мл связывание тигециклина с белками плазмы in vitro варьирует приблизительно от 71% до 89%. В фармакокинетических исследованиях у животных и людей показано, что тигециклин быстро распределяется в тканях.

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

Данные о способности тигециклина проникать через ГЭБ в организме человека отсутствуют.

C_{ss}^{max} тигециклина в сыворотке составила 866±233 нг/мл при 30-минутных инфузиях и 634±97 нг/мл при 60-минутных инфузиях. $AUC_{0\text{-}12\ ч}$ составила 2349±850 нг×час/мл.

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

Тигециклин не подавляет метаболизм, опосредованный следующими шестью изоферментами CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Он не является ни конкурентным ингибитором, ни необратимым ингибитором цитохрома P450.

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

Общий клиренс тигециклина после в/в инфузии составляет 24 л/ч. На почечный клиренс приходится приблизительно 13% от общего клиренса. Тигециклин характеризуется полиэкспоненциальным выведением из сыворотки, средний терминальный $T_{1/2}$ из сыворотки после назначения повторных доз составляет 42 ч, однако наблюдаются значительные индивидуальные различия.

У пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями функции печени (класс B и C по шкале Чайлд-Пью), общий клиренс тигециклина был снижен на 25% и 55%, а $T_{1/2}$ увеличен на 23% и 43%, соответственно.

У пациентов почечной недостаточностью тяжелой степени AUC на 30% больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Клиренс, в т.ч. нормализованный по массе тела, и AUC заметно не различались у больных 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:

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные интраабдоминальные инфекции; внебольничная пневмония.

Относится к болезням:

- Инфекции
- Пневмония

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к тигециклину и антибиотикам группы тетрациклинов.

Способ применения и дозы:

Вводят в/в капельно в течение 30-60 мин**.** Начальная доза для взрослых составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 ч.

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по шкале Чайлд-Пью) после введения начальной дозы 100 мг, в последующем вводят по 25 мг каждые 12 ч; при этом необходимо соблюдать осторожность и контролировать реакцию больного на лечение.

Продолжительность лечения определяется тяжестью и локализацией инфекции и клинической реакцией больного на лечение и составляет 5-14 дней.

Побочное действие:

Наиболее часто: тошнота (26%) и рвота (18%), которые обычно возникают в начале лечения (в 1 или 2 день лечения) и, в большинстве случаев, имеют легкое или среднетяжелое течение. Причиной прекращения терапии чаще всего являлись тошнота (1%) и рвота.

Со стороны свертывающей системы крови: часто - увеличение АЧТВ, протромбинового времени/МНО.

Со стороны системы кроветворения: иногда - эозинофилия; в единичных случаях - тромбоцитопения.

Аллергические реакции: в единичных случаях - анафилактические/анафилактоидные реакции.

Со стороны ЦНС: часто - головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - флебит; иногда - тромбофлебит.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея; часто - боль в животе, диспепсия, анорексия; иногда - острый панкреатит; повышение активности АСТ и АЛТ - в сыворотке, гипербилирубинемия; иногда - желтуха; в единичных случаях - выраженные нарушения функции печени и печеночная недостаточность.

Дерматологические реакции: часто - зуд, сыпь.

Со стороны половой системы: иногда - вагинальный кандидоз, вагинит, лейкорея.

Местные реакции: иногда - воспаление, боль, отек и флебит в месте инъекции.

Прочие: часто - головная боль, астения, замедленное заживление ран; иногда - озноб.

Со стороны лабораторных показателей: часто - повышение азота мочевины крови, повышение активности ЩФ в сыворотке, повышение активности амилазы в сыворотке, гипопротеинемия; иногда - повышение креатинина в крови, гипокальциемия, гипонатриемия, гипогликемия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

При беременности применение тигециклина возможно лишь в случае крайней необходимости, когда польза для матери, превосходит потенциальный риск для плода.

Данные о выведении тигециклина с грудным молоком у человека отсутствуют. При необходимости применения тигециклина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Диагнозы

- Атопический дерматит
- Бородавки
- Витилиго
- Выпадение волос

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью следует применять при тяжелой печеночной недостаточности.

Чтобы уменьшить развитие резистентности и обеспечить эффективность терапии необходимо применять тигециклин только для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами. Для выбора и коррекции антибактериальной терапии по возможности следует проводить микробиологическую идентификацию возбудителя и определять его чувствительность к тигециклину. Тигециклин можно применять для эмпирической антибактериальной монотерапии до получения результатов микробиологических тестов.

Антибиотики, принадлежащие к классу глицилциклинов, имеют структурное сходство с антибиотиками класса тетрациклинов. Тигециклин способен 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 в крови, азотемии, ацидозу и гипофосфатемии. Поэтому тигециклин следует с осторожностью применять у пациентов с известной чувствительностью к антибиотикам тетрациклинового ряда.

Анафилактические/анафилактоидные реакции, в т.ч. анафилактический шок, отмечаются при применении практически всех антибактериальных средств, включая тигециклин.

Пациенты, у которых на фоне лечения тигециклином отмечаются изменения результатов печеночных тестов, должны наблюдаться для своевременного выявления признаков нарушений функции печени (зарегистрированы единичные случаи значительных нарушений функции печени и печеночной недостаточности) и оценки соотношения пользы и риска продолжения терапии тигециклином. Развитие нежелательных реакций возможно уже после того, как терапия была завершена.

Диарея, ассоциированная с Clostridium difficile, отмечена при приеме практически всех антибактериальных препаратов, включая тигециклин. При подозрении на диарею, ассоциированную с Clostridium difficile или подтверждении данного диагноза может потребоваться прекращение использования антибиотиков, кроме тех, что назначены для лечения инфекции, вызванной Clostridium difficile.

При применении тигециклина возможно развитие псевдомембранозного колита различной степени тяжести. Необходимо учитывать возможность такого диагноза в случае возникновения диареи во время или после завершения лечения.

При применении тигециклина у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями вследствие прободения кишечника, или у пациентов с начинающимся сепсисом или септическим шоком следует обязательно рассмотреть целесообразность применения комбинированной антибактериальной терапии.

Применение тигециклина, как любого другого антибиотика, может способствовать избыточному росту невосприимчивых микроорганизмов, включая грибы. Во время лечения пациенты должны находиться под пристальным контролем. При диагностике суперинфекции следует принять надлежащие меры.

Влияние холестаза на фармакокинетику тигециклина не установлено. Экскреция с желчью составляет приблизительно 50% от общей экскреции тигециклина. Поэтому пациенты с холестазом должны находиться под наблюдением врача.

Опыт применения тигециклина для лечения инфекций у пациентов с сопутствующими заболеваниями тяжелого течения ограничен.

Применение тигециклина в период формирования зубов может привести к изменению цвета зубов на желтый, серый, коричневый. Тигециклин не следует применять в период развития зубов за исключением случаев, когда другие препараты не эффективны или противопоказаны.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

У пациентов, получающих тигециклин, возможно головокружение, которое может повлиять на способность к вождению и работе с механизмами.

Источник: http://drugs.thead.ru/Tigeciklin