

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРИМЕНЕНИИ

Данные основные сведения не включают всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения препарата Omadacycline®. См. полную информацию о назначении препарата Omadacycline.

Omadacycline (nazuga) для инъекций, для внутривенного применения Omadacycline (nazuga) таблетки, для перорального применения
Первоначальное одобрение в США: 2018 г.

ПОСЛЕДНИЕ ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Предупреждения и меры предосторожности, эффекты тетрациклинового класса (5.6) 3/2025

ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Omadacycline — антибактериальный препарат класса тетрациклинов, показанный для лечения взрослых пациентов с следующими инфекциями, вызванными чувствительными микроорганизмами (1):

- Внебольничная бактериальная пневмония (CABP) (1.1)
- Острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур (ABSSSI) (1.2)

Чтобы уменьшить развитие лекарственной устойчивости бактерий и сохранить эффективность Omadacycline и других антибактериальных препаратов, Omadacycline следует использовать только для лечения или профилактики инфекций, которые, как доказано или с высокой степенью вероятности, вызваны чувствительными бактериями. (1.3)

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ

- Дозировка Omadacycline при CABP и ABSSSI у взрослых пациентов (2.2, 2.3):

Инфекция	Начальные дозы	Поддерживающая доза
CABP	<u>Omadacycline для инъекций:</u> День 1: 200 мг внутривенно в течение 60 минут <u>ИЛИ</u> 100 мг внутривенно в течение 30 минут два раза (2.2) <u>ИЛИ</u> <u>Таблетки Omadacycline:</u> День 1: 300 мг перорально два раза (2.2)	<u>Omadacycline инъекции:</u> 100 мг внутривенно в течение 30 минут один раз в день <u>ИЛИ</u> <u>Таблетки Omadacycline:</u> 300 мг перорально один раз в день (2.2)
ABSSSI	<u>Omadacycline инъекции:</u> День 1: 200 мг внутривенно в течение 60 минут <u>ИЛИ</u> 100 мг внутривенно в течение 30 минут два раза (2.3) <u>ИЛИ</u> <u>Таблетки Omadacycline:</u> 1-й и 2-й день: 450 мг перорально один раз в день (2.3)	<u>Omadacycline инъекции:</u> 100 мг внутривенно в течение 30 минут один раз в день <u>ИЛИ</u> <u>Таблетки Omadacycline:</u> 300 мг перорально один раз в день (2.3)

- CABP и ABSSSI: Продолжительность лечения составляет от 7 до 14 дней. (2.2, 2.3)
- Поститься не менее 4 часов, затем принять таблетки Omadacycline, запивая водой. После перорального приема препарата в течение 2 часов не следует употреблять пищу или напитки (кроме воды), а в течение 4 часов — молочные продукты, антациды или поливитамины. (2.1)
- См. полную информацию о назначении препарата Omadacycline IV и другие инструкции по применению. (2.1, 2.5)

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ: СОДЕРЖАНИЕ*

1 ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

- Внебольничная бактериальная пневмония (CABP)
- Острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур (ABSSSI)
- Применение

2 ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ

- Важные инструкции по применению
- Дозировка для взрослых с внебольничной бактериальной пневмонией (CABP)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКИ

- Для инъекций: 100 мг nazugaа (эквивалентно 131 мг nazugaа тосилата) в виде лиофилизированного порошка в флаконе для однократного использования для восстановления и дальнейшего разведения перед внутривенным введением (3.1)
- Таблетки: 150 мг nazugaа (эквивалентно 196 мг nazugaа тосилат) (3.2)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Известная гиперчувствительность к nazugaу, антибактериальным препаратам класса тетрациклинов или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав Omadacycline (4)

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Дисбаланс смертности у пациентов с CABP: в исследовании CABP смертность у пациентов, получавших Omadacycline, составила 2%, по сравнению с 1% у пациентов, получавших моксифлоксацин. Причина дисбаланса смертности не установлена. Тщательно контролируйте клинический ответ на терапию у пациентов с CABP, особенно у тех, кто подвержен более высокому риску смертности. (5.1, 6.1)
- Изменение цвета зубов и гипоплазия эмали: Применение препарата Omadacycline в период развития зубов (вторая половина беременности, младенчество и детство до 8 лет) может вызвать необратимое изменение цвета зубов (желто-серый-коричневый) и гипоплазию эмали. (5.2, 8.1, 8.4)
- Замедление роста костей: Применение Omadacycline во втором и третьем триместре беременности, в младенческом и детском возрасте до 8 лет может вызвать обратимое замедление роста костей. (5.3, 8.1, 8.4)
- Диарея, связанная с Clostridioides difficile: Оцените, возникает ли диарея. (5.5)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Наиболее частые побочные реакции (частота ≥2%) включают тошноту, рвоту, реакции в месте инфузии, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, гипертонию, головную боль, диарею, бессоницу и запор. (6.1)

Чтобы сообщить о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ, обратитесь в Paratek Pharmaceuticals, Inc. по телефону 1-833-727-2835 или в FDA по телефону 1-800-FDA-1088 или на сайте www.fda.gov/medwatch.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

- Пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, может потребоваться снижение дозы антикоагулянта при приеме Omadacycline. (7.1)
- Всасывание тетрациклинов, включая Omadacycline, ухудшается при приеме антацидов, содержащих алюминий, кальций или магний, субсалицилата висмута и препаратов, содержащих железо. (2.1, 7.2)

ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

Кормление грудью: во время лечения препаратом Omadacycline не рекомендуется кормить грудью. (8.2)

См. раздел 17 «ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ».

Пересмотрено: 3/2025

2.3 Дозировка для взрослых с острыми бактериальными инфекциями кожи и кожных структур (ABSSSI)

2.4 Корректировка дозы у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью

2.5 Приготовление и введение Omadacycline для инъекций, раствор для внутривенного введения

3 ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКИ

3.1 Omadacycline для инъекций

3.2 Таблетки Omadacycline

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- 5.1 Дисбаланс смертности у пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией
- 5.2 Изменение цвета зубов и гипоплазия эмали
- 5.3 Замедление роста костей
- 5.4 Реакции гиперчувствительности
- 5.5 Диарея, связанная с *Clostridioides difficile*
- 5.6 Эффекты класса тетрациклинов
- 5.7 Развитие лекарственно-устойчивых бактерий

6 ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- 6.1 Опыт клинических испытаний

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

- 7.1 Антикоагулянты
- 7.2 Антациды и препараты железа

8 ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

- 8.1 Беременность
- 8.2 Кормление
- 8.3 Женщины и мужчины репродуктивного возраста
- 8.4 Педиатрическое применение
- 8.5 Использование в гериатрии
- 8.6 Нарушение функции печени

- 8.7 Почечная недостаточность

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

11 ОПИСАНИЕ

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- 12.1 Механизм действия
- 12.2 Фармакодинамика
- 12.3 Фармакокинетика
- 12.4 Микробиология

13 НЕ КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

- 13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности
- 13.2 Токсикология и/или фармакология на животных

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 14.1 Внебольничная бактериальная пневмония
- 14.2 Острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур

16 ФОРМА ВЫПУСКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

- 16.1 Форма выпуска
- 16.2 Хранение и обращение

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

1 ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

1.1 Внебольничная бактериальная пневмония (CABP)

Omadacycline показан для лечения взрослых пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией (CABP), вызванной следующими чувствительными микроорганизмами: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*.

1.2 Острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур (ABSSSI)

Omadacycline показан для лечения взрослых пациентов с острыми бактериальными инфекциями кожи и кожных структур (ABSSSI), вызванными следующими чувствительными микроорганизмами: *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные изоляты), *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anginosus* grp. (включая *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*), *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* и *Klebsiella pneumoniae*.

1.3 Применение

Чтобы уменьшить развитие лекарственной устойчивости бактерий и сохранить эффективность Omadacycline и других антибактериальных препаратов, Omadacycline следует использовать только для лечения или профилактики инфекций, которые, как доказано или с высокой степенью вероятности, вызваны чувствительными бактериями. При наличии информации о культуре и чувствительности ее следует учитывать при выборе или изменении антибактериальной терапии.

При отсутствии таких данных, местная эпидемиология и характеристики чувствительности могут способствовать эмпирическому выбору терапии.

2 ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ

2.1 Важные инструкции по применению

Omadacycline для инъекций: НЕ вводите Omadacycline для инъекций с каким-либо раствором, содержащим многовалентные катионы, например кальций и магний, через ту же внутривенную линию [см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» (7.2)]. Совместное введение с другими лекарственными средствами не изучалось [см. раздел «Дозировка и способ применения» (2.5)].

Таблетки Omadacycline: Не принимайте пищу в течение как минимум 4 часов, а затем примите таблетку, запивая водой. После перорального приема препарата в течение 2 часов не следует употреблять пищу или напитки (кроме воды), а в течение 4 часов — молочные продукты, антациды или поливитамины [см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» (7.2) и «Клиническая фармакология» (12.3)].

2.2 Дозировка для взрослых с внебольничной бактериальной пневмонией (ВБП)

Рекомендуемый режим дозирования (нагрузочная и поддерживающая дозы) препарата Omadacycline для лечения взрослых с CABP описан в таблице 1 ниже.

Таблица 1: Дозировка Omadacycline для взрослых пациентов с САВР

Нагрузочные дозы	Поддерживающая доза	Продолжительность лечения
<u>Omadacycline для инъекций:</u> 200 мг <u>внутривенно</u> в течение 60 минут в день 1. или 100 мг <u>внутривенно</u> в течение 30 минут, два раза в день 1. или <u>Таблетки Omadacycline:</u> 300 мг <u>перорально два раза</u> в день в течение 1 дня.	<u>Omadacycline для инъекций:</u> 100 мг <u>внутривенно</u> в течение 30 минут один раз в день. или <u>Таблетки Omadacycline:</u> 300 мг <u>перорально</u> один раз в день.	От 7 до 14 дней

2.3 Дозировка для взрослых с острыми бактериальными инфекциями кожи и кожных структур (ABSSSI)

Для лечения взрослых с ABSSSI рекомендуемая схема дозирования (нагрузочная и поддерживающая) Omadacycline описана в таблице 2 ниже.

Таблица 2: Дозировка Omadacycline для взрослых пациентов с ABSSSI

Насыщающие дозы	Поддерживающая доза	Продолжительность лечения
<u>Omadacycline для инъекций:</u> 200 мг <u>внутривенно</u> в течение 60 минут в день 1. или 100 мг <u>внутривенно</u> в течение 30 минут, два раза в день 1. или <u>Таблетки Omadacycline:</u> 450 мг <u>перорально</u> один раз в день в день 1 и день 2.	<u>Omadacycline для инъекций:</u> 100 мг <u>внутривенно</u> в течение 30 минут один раз в день. или <u>Таблетки Omadacycline:</u> 300 мг <u>перорально</u> один раз в день.	7–14 дней

2.4 Корректировка дозы у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью

Корректировка дозы не требуется у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью [см. раздел «Клиническая фармакология» (12.3)].

2.5 Приготовление и введение Omadacycline для инъекций, раствор для внутривенного введения

Восстановление и разведение:

- 1) Omadacycline необходимо восстановить, а затем дополнительно разбавить в асептических условиях. Для приготовления необходимой дозы для внутривенного введения восстановите и разбавьте соответствующее количество флаконов, как

определяется из [таблицы 3](#) ниже.

- 2) Восстановите каждый флакон Omadacycline 100 мг с помощью 5 мл стерильной воды, 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций, USP, или 5 % раствора декстрозы для инъекций, USP.
- 3) Аккуратно взболтайте содержимое и оставьте флакон в покое до полного растворения осадка и рассеивания пены. Не встряхивайте флакон.
- 4) Восстановленный раствор Omadacycline должен иметь цвет от желтого до темно-оранжевого; в противном случае раствор следует выбросить. Перед дальнейшим разведением и введением визуально осмотрите восстановленный раствор Omadacycline на наличие твердых частиц и изменение цвета. При необходимости переверните флакон, чтобы растворить оставшийся порошок, и аккуратно встряхните, чтобы предотвратить образование пены.
- 5) Незамедлительно (в течение 1 часа) отнимите 5 мл или 10 мл восстановленного раствора и разбавьте до 100 мл (номинальный объем) 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций, USP, или 5% раствора декстрозы для инъекций, USP, в пакете для инъекций. Концентрация конечного разбавленного раствора для инфузии будет составлять 1 мг/мл или 2 мг/мл в соответствии с таблицей 3 ниже. Неиспользованную часть восстановленного раствора следует выбросить.
- 6) Парентеральные лекарственные препараты следует визуально проверять на наличие частиц и изменение цвета перед введением, если это позволяет раствор и контейнер.

Таблица 3: Приготовление Omadacycline для внутривенного вливания

Омадаксиклин для инъекций Доза	Количество флаконов для восстановления с целью дальнейшего разведения	Объем восстановленного раствора (5 мл/флакон) для дальнейшего разведения	Конечная концентрация Omadacycline для инфузии
200 мг	2 флакона	10 мл	2 мг/мл
100 мг	1 флакон	5 мл	1 мг/мл

Хранение разбавленного раствора для инфузий

Разбавленный раствор для инфузии Omadacycline можно использовать в течение 24 часов при комнатной температуре (не выше 25 °C) или в течение 7 дней при хранении в холодильнике (от 2 °C до 8 °C). Не замораживать. Перед использованием дайте пакету с раствором для инфузии нагреться до комнатной температуры.

Введение

После восстановления и разведения вводите Omadacycline внутривенно, используя общее время инфузии 60 минут для дозы 200 мг или общее время инфузии 30 минут для дозы 100 мг [см. раздел «Дозировка и введение» (2.2, 2.3)].

Вводите Omadacycline внутривенно через специальный катетер или через Y-образный разъем. Если один и тот же внутривенный катетер используется для последовательной инфузии нескольких препаратов, перед и после инфузии Omadacycline катетер следует промыть 0,9 % раствором хлорида натрия для инъекций, USP, или 5 % раствором декстрозы для инъекций, USP. Совместимость Omadacycline с другими препаратами и инфузионными растворами, кроме 5 % раствора декстрозы для инъекций, USP, или 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций, USP, не установлена.

3 ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКИ

3.1 Omadacycline для инъекций

Каждый флакон с однократной дозой содержит 100 мг pazyгаа (эквивалентно 131 мг pazyгаа тосилата), который необходимо восстановить и дополнительно разбавить перед внутривенным введением. Лиофилизированный порошок представляет собой желтый или темно-оранжевый ком.

3.2 Таблетки Omadacycline

Каждая таблетка содержит 150 мг pazyгаа (эквивалентно 196 мг pazyгаа тосилат) в виде желтых ромбовидных таблеток с пленочным покрытием, с выдавленными буквами ОМС на одной стороне и цифрой 150 на другой.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Omadacycline противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к пазуагу или антибактериальным препаратам класса тетрациклинов или любому из вспомогательных веществ [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.3) и «Побочные реакции» (6.1)].

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Дисбаланс смертности у пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией Дисбаланс смертности был отмечен в клиническом исследовании САВР: восемь случаев смерти (2 %) произошли у пациентов, получавших Omadacycline, по сравнению с четырьмя случаями смерти (1 %) у пациентов, получавших моксифлоксацин. Причина дисбаланса смертности не установлена.

Все случаи смерти в обеих группах лечения произошли у пациентов старше 65 лет; большинство пациентов имели множественные сопутствующие заболевания [см. раздел «Применение у особых групп пациентов» (8.5)]. Причины смерти были различными и включали ухудшение и/или осложнения инфекции и сопутствующих заболеваний. Необходимо тщательно контролировать клинический ответ на терапию у пациентов с САВР, особенно у тех, кто имеет повышенный риск смертности [см. раздел «Побочные реакции» (6.1)].

5.2 Изменение цвета зубов и гипоплазия эмали

Применение Omadacycline во время развития зубов (последняя половина беременности, младенчество и детство до 8 лет) может вызвать необратимое изменение цвета зубов (желто-серый-коричневый). Эта побочная реакция чаще встречается при длительном применении препаратов класса тетрациклинов, но она наблюдалась и после повторных краткосрочных курсов лечения. Также сообщалось о гипоплазии эмали при применении препаратов класса тетрациклинов. Сообщите пациенту о потенциальном риске для плода при применении Omadacycline во втором или третьем триместре беременности [см. раздел «Применение у особых групп пациентов» (8.1, 8.4)].

5.3 Ингибирование роста костей

Применение препарата Omadacycline во втором и третьем триместре беременности, в период грудного вскармливания и в детском возрасте до 8 лет может вызвать обратимое торможение роста костей. Все тетрациклины образуют стабильный кальциевый комплекс в любой костеобразующей ткани. У недоношенных детей, получавших тетрациклин перорально в дозе 25 мг/кг каждые 6 часов, наблюдалось снижение скорости роста малоберцовой кости. Было показано, что эта реакция является обратимой при прекращении приема препарата. Сообщите пациентке о потенциальном риске для плода при применении Omadacycline во втором или третьем триместре беременности [см. раздел «Применение у особых групп пациентов» (8.1, 8.4)].

5.4 Реакции гиперчувствительности

При применении Omadacycline были зарегистрированы реакции гиперчувствительности [см. раздел «Побочные реакции» (6.1)]. При применении других антибактериальных препаратов класса тетрациклинов были зарегистрированы опасные для жизни реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). Omadacycline структурно сходен с другими антибактериальными препаратами класса тетрациклинов и противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к антибактериальным препаратам класса тетрациклинов [см. раздел «Противопоказания» (4)]. При появлении аллергической реакции прекратите прием Omadacycline.

5.5 Диарея, связанная с *Clostridioides difficile*

Диарея, связанная с *Clostridioides difficile* (CDAD), наблюдалась при применении практически всех антибактериальных препаратов и может варьироваться по степени тяжести от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную флору толстой кишки, приводя к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию CDAD. Штаммы *C. difficile*, продуцирующие гипертоксины, вызывают повышенную заболеваемость и смертность, поскольку эти инфекции могут быть резистентными к антимикробной терапии и могут потребовать колэктомии. CDAD необходимо учитывать у всех

пациентов, у которых после приема антибактериальных препаратов наблюдается диарея. Необходимо тщательно изучить историю болезни, поскольку были зарегистрированы случаи CDAD, возникшие более чем через два месяца после приема антибактериальных препаратов.

При подозрении или подтверждении CDAD может потребоваться прекращение приема антибактериальных препаратов, не направленных против *C. difficile*. Необходимо проводить соответствующее управление жидкостью и электролитами, добавление белка, лечение антибактериальными препаратами *C. difficile* и хирургическую оценку в соответствии с клиническими показаниями.

5.6 Эффекты класса тетрациклинов

Omadacycline структурно сходен с антибактериальными препаратами класса тетрациклинов и может вызывать аналогичные побочные реакции. Побочные реакции, включая фоточувствительность, фиксированную лекарственную сыпь, псевдоопухоль головного мозга и антианаболическое действие, которое привело к повышению уровня азота мочевины в крови, азотемии, ацидозу, гиперфосфатемии, панкреатиту и аномальным показателям функции печени, были зарегистрированы для других антибактериальных препаратов класса тетрациклинов и могут возникнуть при применении Omadacycline. При появлении подозрений на любую из этих побочных реакций следует прекратить прием Omadacycline.

5.7 Развитие лекарственной устойчивости бактерий

Назначение Omadacycline при отсутствии подтвержденной или высоковероятной бактериальной инфекции вряд ли принесет пользу пациенту и увеличивает риск развития лекарственно-устойчивых бактерий [см. раздел «Показания и применение» (1.3)].

6 ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие клинически значимые побочные реакции более подробно описаны в разделе «Предупреждения и меры предосторожности» маркировки:

- Дисбаланс смертности у пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)]
- Развитие зубов и гипоплазия эмали [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2)]
- Замедление роста костей [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.3)]
- Реакции гиперчувствительности [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.4)]
- Эффекты класса тетрациклинов [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.6)]

6.1 Опыт клинических испытаний

Поскольку клинические испытания проводятся в очень разных условиях, частота побочных реакций, наблюдаемая в клинических испытаниях одного препарата, не может быть напрямую сопоставлена с частотой в клинических испытаниях другого препарата и может не отражать частоту, наблюдаемую на практике.

Обзор оценки безопасности Omadacycline

Omadacycline оценивался в трех клинических испытаниях фазы 3 (испытание 1, испытание 2 и испытание 3). Эти испытания включали одно испытание фазы 3 у пациентов с САВР (испытание 1) и два испытания фазы 3 у пациентов с ABSSSI (испытание 2 и испытание 3). В ходе всех испытаний фазы 3 препаратом Omadacycline было пролечено в общей сложности 1073 пациента (382 пациента в испытании 1 и 691 в испытаниях 2 и 3, из которых 368 пациентов получали только пероральный препарат Omadacycline).

Опыт клинических испытаний у пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией

Исследование 1 было исследованием фазы 3 по САВР, в котором участвовали 774 взрослых пациента, 386 из которых были рандомизированы для приема Omadacycline (382 получили по крайней мере одну дозу Omadacycline, а 4 пациента не получали исследуемый препарат) и 388 были рандомизированы для приема моксифлоксацина (все 388 получили по крайней мере одну дозу моксифлоксацина). Средний возраст пациентов, получавших Omadacycline, составлял 61 год (диапазон от 19 до 97 лет), а 42 % были старше или

65 лет. В целом, пациенты, получавшие Omadacycline, были преимущественно мужчинами (53,7 %), белыми (92,4 %) и имели средний индекс массы тела (ИМТ) 27,3 кг/м². Примерно у 47 % пациентов, получавших Omadacycline, ClCr составлял менее 90 мл/мин. Пациентам назначали переходную схему дозирования Omadacycline с внутривенного введения на пероральное. Общая продолжительность лечения составляла от 7 до 14 дней. Средняя продолжительность внутривенного лечения составляла 5,7 дня, а средняя общая продолжительность лечения — 9,6 дня в обеих группах лечения.

Дисбаланс в смертности

В испытании 1 восемь случаев смерти (2 %) произошли у 382 пациентов, получавших Omadacycline, по сравнению с четырьмя случаями смерти (1 %) у 388 пациентов, получавших моксифлоксацин. Все случаи смерти в обеих группах лечения произошли у пациентов старше 65 лет. Причины смерти были различными и включали ухудшение и/или осложнения инфекции и сопутствующих заболеваний. Причина дисбаланса смертности не установлена [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].

Серьезные побочные реакции и побочные реакции, приводящие к прекращению лечения

В испытании 1 серьезные побочные реакции наблюдались у 23 из 382 (6,0 %) пациентов, получавших Omadacycline, и у 26 из 388 (6,7 %) пациентов, получавших моксифлоксацин.

Прекращение лечения из-за побочных реакций произошло у 21 из 382 (5,5 %) пациентов, получавших Omadacycline, и у 27 из 388 (7,0 %) пациентов, получавших моксифлоксацин.

Наиболее частые побочные реакции

В таблице 4 перечислены наиболее частые побочные реакции, возникшие у ≥2% пациентов, получавших Omadacycline в испытании 1.

Таблица 4: Нежелательные реакции, возникающие у ≥2% пациентов, получавших Omadacycline в испытании 1

Побочная реакция	Omadac ycline (N = 382)	Моксифлоксац ин (N = 388)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	3,7	4,6
Гипертония	3,4	2,8
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	2,6	2,1
Бессонница	2,6	2,1
Рвота	2,6	1,5
Запор	2,4	1,5
Тошнота	2,4	5,4
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	2,1	3,6
Головная боль	2,1	1,3

Опыт клинических испытаний у пациентов с острыми бактериальными инфекциями кожи и кожных структур

Испытание 2 было испытанием фазы 3 по ABSSSI, в котором участвовали 655 взрослых пациентов, 329 из которых были рандомизированы для приема Omadacycline, а 326 — для приема линезолида. Испытание 3 было испытанием фазы 3 по ABSSSI, в котором участвовали 735 взрослых пациентов, 368 из которых были рандомизированы для приема Omadacycline, а 367 — для приема линезолида.

В испытании 2 (испытание перехода с внутривенного на пероральный прием) средний возраст пациентов, получавших Omadacycline, составлял 47 лет (диапазон от 19 до 88 лет). В целом, пациенты, получавшие Omadacycline, были преимущественно мужчинами (62,8 %), белыми (91,0 %) и имели средний ИМТ 28,1 кг/м².

В испытании 3 (испытание только перорального препарата) средний возраст пациентов составлял 43 года (диапазон от 18 до 86 лет). Пациенты, получавшие Omadacycline, были преимущественно мужчинами (65,8 %), белыми (88,9 %) и имели средний ИМТ 27,9 кг/м².

В испытаниях 2 и 3 примерно 12 % пациентов, получавших Omadacycline, имели ClCr < 90 мл/мин. В целом средняя и медианная площадь поражения была одинаковой в обоих испытаниях. Испытание 2 требовало как минимум 3 дней внутривенного лечения с последующим переходом на пероральный режим по усмотрению врача. Средняя продолжительность внутривенного лечения в испытании 2 составляла 4 дня, а средняя общая продолжительность лечения — 9 дней в обеих группах лечения. В испытании 3 применялась только пероральная терапия, и средняя общая продолжительность лечения составляла 8 дней в обеих группах лечения. Медиана продолжительности лечения в объединенных испытаниях ABSSSI составляла 9 дней как для Omadacycline, так и для линезолида.

Серьезные побочные реакции и побочные реакции, приведшие к прекращению лечения

В объединенных испытаниях ABSSSI серьезные побочные реакции наблюдались у 16 из 691 (2,3 %) пациентов, получавших Omadacycline, и у 13 из 689 (1,9 %) пациентов, получавших сравнимый препарат. Прекращение лечения из-за побочных явлений произошло у 12 (1,7 %) пациентов, получавших Omadacycline, и у 10 (1,5 %) пациентов, получавших сравнимый препарат. В исследованиях ABSSSI был зарегистрирован 1 случай смерти (0,1 %) у пациентов, получавших Omadacycline, и 3 случая смерти (0,4 %) у пациентов, получавших линезолид.

Наиболее частые побочные реакции

В таблице 5 приведены наиболее частые побочные реакции, возникавшие у ≥ 2 % пациентов, получавших Omadacycline в испытаниях 2 и 3.

Таблица 5: Нежелательные реакции, возникающие у ≥ 2 % пациентов, получавших Omadacycline в объединенных испытаниях 2 и 3

Побочная реакция	Omadac ycline (N = 691)	Линезолид (N = 689)
Тошнота*	21,9	8
Рвота	11,4	3,9
Реакции в месте инфузии**	5,2	3,6
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	4,1	3,6
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	3,6	3,5
Головная боль	3,3	3,0
Диарея	3,2	2,9

*В испытании 2, которое включало внутривенное и пероральное введение Omadacycline, 40 (12 %) пациентов испытывали тошноту и 17 (5 %) пациентов испытывали рвоту в группе лечения Omadacycline по сравнению с 32 (10 %) пациентами, испытывавшими тошноту, и 16 (5 %) пациентами, испытывавшими рвоту, в группе сравнения. Один пациент (0,3%) в группе Omadacycline прекратил лечение из-за тошноты и рвоты.

*В испытании 3, которое включало пероральную насыщающую дозу Omadacycline, 111 (30 %) пациентов испытывали тошноту и 62 (17 %) пациентов испытывали рвоту в группе лечения Omadacycline по сравнению с 28 (8 %) пациентами, испытывавшими тошноту, и 11 (3 %) пациентами, испытывавшими рвоту, в группе линезолида. Один пациент (0,3%) в группе Omadacycline прекратил лечение из-за тошноты и рвоты.

**Экстравазация в месте инфузии, боль, эритема, отек, воспаление, раздражение, периферический отек и уплотнение кожи.

Отдельные побочные реакции, возникавшие у менее чем 2 % пациентов, получавших Omadacycline в испытаниях 1, 2 и 3

Следующие отдельные побочные реакции были зарегистрированы у пациентов, получавших Omadacycline, с частотой менее 2% в испытаниях 1, 2 и 3.

Нарушения сердечно-сосудистой системы: тахикардия, мерцательная

аритмия *Нарушения крови и лимфатической системы:* анемия, тромбоцитоз

Нарушения уха и лабиринта: головокружение

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе,

диспепсия Общие нарушения и реакции в месте введения: усталость

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность

Инфекции и инвазии: оральная кандидоз, вульвовагинальная микотическая инфекция

Исследования: повышение уровня креатининфосфокиназы, повышение уровня билирубина, повышение уровня липазы, повышение уровня щелочной фосфатазы

Нарушения со стороны нервной системы: дисгевзия, летаргия

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: боль в ротоглотке

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, эритема, гипергидроз, крапивница

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

7.1 Антикоагулянты

Поскольку было доказано, что тетрациклины снижают активность протромбина в плазме крови, пациентам, проходящим антикоагулянтную терапию, может потребоваться снижение дозы антикоагулянтов при одновременном приеме Omadacycline.

7.2 Антациды и препараты железа

Всасывание пероральных тетрациклинов, включая Omadacycline, ухудшается под действием антацидов, содержащих алюминий, кальций или магний, субсалицилата висмута и препаратов, содержащих железо [см. раздел «Дозировка и применение» (2.1)].

8 ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

8.1 Беременность

Резюме риска

Omadaacycline, как и другие антибактериальные препараты класса тетрациклинов, может вызывать изменение цвета молочных зубов и обратимое угнетение роста костей при применении во втором и третьем триместре беременности [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2, 5.3), «Данные», «Применение у особых групп пациентов» (8.4)].

Ограниченные данные об использовании Omadaacycline у беременных женщин недостаточны для оценки риска серьезных врожденных дефектов и выкидышей, связанных с приемом препарата. Исследования на животных показывают, что введение pazугаа в период органогенеза приводило к гибели плода и/или врожденным аномалиям у беременных крыс и кроликов при средней экспозиции AUC, в 7 раз и 3 раза превышающей среднюю экспозицию AUC при клинической внутривенной дозе 100 мг и пероральной дозе 300 мг, соответственно. У крыс наблюдалось снижение массы плода при всех введенных дозах (см. раздел «Данные»). В исследовании фертильности введение крысам во время спаривания и в начале беременности приводило к потере эмбрионов при дозе 20 мг/кг/сутки; системная экспозиция, основанная на AUC, была примерно равна клиническому уровню экспозиции [см. Неклиническая токсикология (13.1)]. Результаты исследований на крысах с pazугаом показали изменение цвета зубов.

Оценочный фоновый риск серьезных врожденных дефектов и выкидышей для указанной популяции неизвестен. Все беременности сопровождаются фоновым риском врожденных дефектов, потери плода или других неблагоприятных исходов. В общей популяции США оценочный фоновый риск серьезных врожденных дефектов и выкидышей при клинически признанных беременностях составляет от 2 до 4 % и от 15 до 20 %.

Данные

Данные по животным

Внутривенное введение пазугаа беременным крысам во время органогенеза (6-17 дни беременности) в дозах от 5 до 80 мг/кг/сутки приводило к летальному исходу у матери при дозе 80 мг/кг/сутки. Увеличение летальности эмбрионов и плодов и пороки развития плодов (отек всего тела) наблюдались при дозе 60 мг/кг/сутки (в 7 раз превышающей клиническую AUC), дозозависимое снижение массы тела плодов наблюдалось при всех дозах, а задержка окостенения скелета наблюдалась при дозах всего 10 мг/кг/сутки (Системная экспозиция, основанная на AUC при аналогичной дозе у неспаренных самок крыс в отдельном исследовании, составляла примерно половину клинической экспозиции). У беременных кроликов внутривенное введение 5, 10 или 20 мг/кг/сутки во время органогенеза (7-18 дни беременности) приводило к летальному исходу матери и потере массы тела при дозе 20 мг/кг/сутки.

Смертность эмбрионов и плодов, врожденные аномалии скелета и снижение массы плода также наблюдались при дозе 20 мг/кг/сутки

(в 7 раз превышающей клиническую AUC). Порок сердца и легких наблюдался с частотой, зависящей от дозы, при дозах 10 и 20 мг/кг/сутки. Уровень, не вызывающий неблагоприятных эффектов у плода, в исследовании развития эмбрионов и плодов кроликов составил 5 мг/кг/сутки, что примерно в 1,2 раза превышает клиническую AUC в состоянии равновесия.

Внутривенное введение пазугаа беременным и кормящим крысам в дозах 7,5, 15 и 30 мг/кг/сутки не оказывало неблагоприятного влияния на выживаемость, рост (за исключением более низкой массы тела и/или прироста массы тела у детенышей при высокой дозе, что было статистически значимым только в отдельных случаях), постнатальное развитие, поведение или репродуктивную способность потомства при материнских дозах до 30 мг/кг/сутки (что примерно соответствует 3-кратной клинической дозе 100 мг/сутки при внутривенном введении, исходя из доз, нормализованных по общей площади поверхности тела), самой высокой испытанной дозе, хотя у ряда животных из этой группы введение препарата было прекращено на раннем этапе из-за непереносимости места инъекции.

Результаты исследований на животных показывают, что тетрациклины проникают через плаценту, обнаруживаются в тканях плода и могут оказывать токсическое воздействие на развивающийся плод (часто связанное с задержкой развития скелета). Признаки эмбриотоксичности также отмечались у животных, получавших препарат в начале беременности.

8.2 Кормление грудью

Резюме риска

Информация о присутствии пазугаа в грудном молоке, его влиянии на грудного ребенка или на выработку молока отсутствует. Тетрациклины выделяются с грудным молоком, однако степень всасывания тетрациклинов, включая пазуга, грудным ребенком неизвестна.

Поскольку для лечения CABP и ABSSI у кормящих женщин существуют другие антибактериальные препараты, а также в связи с возможностью развития серьезных побочных реакций, включая изменение цвета зубов и замедление роста костей, следует рекомендовать пациенткам воздерживаться от грудного вскармливания во время лечения препаратом Omadacycline и в течение 4 дней (исходя из периода полувыведения) после приема последней дозы.

8.3 Женщины и мужчины репродуктивного возраста

Контрацепция

Женщины

Omadaacycline может нанести вред эмбриону или плоду [см. раздел «Применение у особых групп пациентов» (8.1)]. Рекомендуйте пациентам использовать приемлемую форму контрацепции во время приема Omadaacycline.

Бесплодие

Мужчины

В исследованиях на крысах после лечения пазугаом у самцов крыс наблюдались повреждения яичек, снижение количества и подвижности сперматозоидов [см. раздел «Неклиническая токсикология» (13.1)].

Самки

В исследованиях на крысах пазуга влиял на показатели фертильности у самок крыс, приводя к снижению овуляции и увеличению потери эмбрионов при предполагаемой экспозиции у человека [см. раздел «Неклиническая токсикология» (13.1)].

8.4 Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Omadacycline у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

В связи с побочными эффектами препаратов класса тетрациклинов, включая Omadacycline, на развитие зубов и рост костей, применение Omadacycline у детей в возрасте до 8 лет не рекомендуется [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1, 5.2)].

8.5 Применение у пожилых

Из общего числа пациентов, получавших Omadacycline в клинических испытаниях фазы 3 (n = 1073), 200 пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, в том числе 92 пациента в возрасте ≥ 75 лет. В испытании 1 у пациентов с САВР в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с пациентами в возрасте < 65 лет (85,2% и 86,3% соответственно) наблюдались численно более низкие показатели клинического успеха на момент раннего клинического ответа (ECR) у пациентов, получавших Omadacycline, и пациентов, получавших моксифлоксацин (75,5% и 78,7% соответственно). Кроме того, все случаи смерти в испытании САВР произошли у пациентов старше 65 лет [см. раздел «Побочные реакции» (6.1)].

Не было отмечено значимых различий в экспозиции Omadacycline между здоровыми пожилыми субъектами и более молодыми субъектами после однократного введения 100 мг Omadacycline внутривенно [см. раздел «Клиническая фармакология» (12.3)].

8.6 Нарушение функции печени

Корректировка дозы препарата Omadacycline не требуется у пациентов с легкой, средней или тяжелой печеночной недостаточностью (классы А, В или С по шкале Чайлд-Пью) [см. раздел «Клиническая фармакология» (12.3)].

8.7 Почечная недостаточность

Корректировка дозы препарата Omadacycline не требуется у пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые находятся на гемодиализе [см. раздел «Клиническая фармакология» (12.3)].

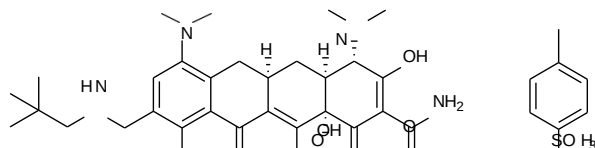
10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Конкретная информация о лечении передозировки препаратом Omadacycline отсутствует. После внутривенного введения однократной дозы пазугаа 100 мг 8,9 % дозы выделяется в диализат.

11 ОПИСАНИЕ

Omadacycline содержит пазуга тосилат, аминометилциклин, который является полусинтетическим производным антибактериальных препаратов класса тетрациклинов, для внутривенного или перорального введения. Химическое название пазугаа тосилат — (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-бис(диметиламино)-9-(2,2-диметилпропиламинометил)-3,10,12,12a-тетрагидрокси-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид, 4-метилбензолсульфонат.

Молекулярная формула: C₃₆H₄₈N₄O₁₀S (монотозилатная соль), молекулярная масса: 728,9 (монотозилатная соль).
Ниже представлена химическая структура pazyгаа тосилата:



Omadacycline (pazyга) для инъекций представляет собой стерильный лиофилизированный порошок от желтого до темно-оранжевого цвета. Каждый флакон Omadacycline для инъекций содержит 100 мг pazyгаа (эквивалентно 131 мг pazyгаа тосилата). Неактивные ингредиенты: сахароза (100 мг); может содержать соляную кислоту и/или гидроксид натрия для регулирования pH.

Таблетки Omadacycline (pazyга) для перорального применения представляют собой желтые таблетки с пленочным покрытием, содержащие 150 мг pazyгаа (эквивалентно 196 мг pazyгаа тосилата) и следующие неактивные ингредиенты: Коллоидный диоксид кремния, кросповидон, монокаприлокапрат глицерина, желтый оксид железа, моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, поливиниловый спирт, бисульфит натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, тальк и диоксид титана.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Omadacycline является антибактериальным препаратом [см. раздел «Микробиология» (12.4)].

12.2 Фармакодинамика

Электрофизиология сердца

На основании неклинических и клинических данных, включая оценку электрокардиограммы в клинических испытаниях фазы 3, в одном из которых в качестве контрольной группы использовался моксифлоксацин, при максимальной рекомендуемой дозе pazyгаа не было наблюдалось клинически значимого удлинения интервала QTc.

Физиология сердца — увеличение частоты сердечных сокращений

В исследованиях фазы 1, проведенных на здоровых добровольцах, после введения однократной и многократной доз pazyгаа наблюдалось обратимое дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений. Клиническое значение этого явления неизвестно [см. раздел «Побочные реакции» (6.1)].

В стандартных анализах связывания радиоактивно меченных лигандов было показано, что pazyга ингибирует связывание Н-скополамина с подтипом M2 мускаринового ацетилхолинового рецептора. В сердце мускариновые M2-рецепторы служат посредниками парасимпатического воздействия, которое обычно поступает через блуждающий нерв, и стимуляция рецептора увеличивает проводимость калия через мембрану через ацетилхолин-зависимый канал, что замедляет деполяризацию и снижает активность водителя ритма в синоатриальном узле.

12.3 Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры Omadacycline после однократного и многократного перорального и внутривенного введения представлены в [таблице 6](#).

Таблица 6: Средние (SD) фармакокинетические параметры Omadacycline у здоровых взрослых испытуемых

Доза и способ введения		100 мг внутривенно	300 мг перорально	450 мг перорально
Фармакокинетические параметры ^a				
C _{max} НГ/мл	Однократная доза	1507 (582) (n=63)	548 (146) (n=103)	874 (232) (n=24)
	Устойчивое состояние	2116 (680) (n=41)	952 (420) (n=43)	1077 (269) (n=24)
AUC h*ng/мл	Однократная доза ^b	9358 (2072) (n=62)	9399 (2559) (n=102)	13504 (3634) (n=24)
	Устойчивое состояние ^c	12140 (3223) (n=41)	11156 (5010) (n=43)	13367 (3469) (n=24)
Накопление	Коэффициент накопления 1,5			
Абсорбция				
Биодоступность	34,5 % после однократного приема 300 мг Omadacycline			
T _{max} Медиана (мин., макс.)	Однократная доза	0,6 (0,3, 0,7) (n=63)	2,5 (1, 4,1) (n=103)	2,5 (1,5, 3) (n=24)
	Устойчивое состояние	0,5 (0, 1) (n=41)	2,5 (0, 8) (n=43)	2,5 (1,5, 4) (n=24)
Распределение				
Связывание с белками плазмы	20%; не зависит от концентрации			
Объем распределения L	Однократная доза	256 (66) (n=62)	794 ^d (188) (n=27)	914 ^d (821,9) (n=23)
	Устойчивое состояние	190 (53) (n=41)	440 ^d (262) (n=34)	607 ^d (197,4) (n=24)
Устранение				
Период полувыведения h	Однократная доза	16,4 (2,1) (n=62)	15,0 (2,5) (n=81)	13,45 (1,7) (n=23)
	Стационарное состояние	16,0 (3,5) (n=41)	15,5 (1,7) (n=21)	16,83 (1,4) (n=23)
Системный клиренс, л/ч	Однократная доза	11,24 (2,7) (n=62)	34,6 ^d (10,7) (n=27)	43,4 ^d (49,8) (n=23)
	Устойчивое состояние	8,8 (2,2) (n=41)	18,3 ^d (8,3) (n=34)	21,2 ^d (8,9) (n=24)
Почечный клиренс, л/ч	3,1 (0,69) (n=8)			
Метаболизм	Nazyra не метаболизируется			
Выведение (% дозы)	Моча	27 (3,5) (n=8)	14,4 ^e (2,3) (n=6)	ND
	Кал	ND	81,1 ^e (2,3) (n=6)	ND

^a Все параметры PK представлены в виде среднего значения (стандартное отклонение), количество испытуемых, если не указано иное

^b Представлены в виде AUC (0-inf)

^c Представлены в виде AUC (0-24)

^d Представлены в виде кажущегося клиренса или объема распределения

^e После введения радиоактивно меченного nazyraa

C_{max} = максимальная концентрация в плазме, AUC = площадь под кривой «концентрация-время», IV = внутривенно, ND = не определено, T_{max} = время до C_{max}

Абсорбция

Экспозиция nazyraa аналогична при пероральном приеме 300 мг и внутривенном введении 100 мг препарата Omadacycline здоровым испытуемым натошак.

Влияние пищи

Прием стандартной высококалорийной немолочной пищи (855 калорий; 59% калорий из жиров) и стандартной высококалорийной пищи, включающей молочные продукты (985 калорий; 60% калорий из жиров) за 2 часа до приема одной пероральной дозы Omadacycline 300 мг снизило скорость (C_{max}) и степень всасывания (AUC) на 40% и 42% и 59% и 63% соответственно по сравнению с приемом Omadacycline натощак. Скорость и степень всасывания Omadacycline существенно не снижались при приеме пищи с высоким содержанием жиров, но без молочных продуктов (800-1000 калорий; 50% калорий из жиров) за 4 часа до приема препарата.

После приема легкой обезжиренной пищи (300–350 калорий; $\leq 5\%$ калорий из жиров), стандартной пищи с низким содержанием жиров (800–1000 калорий; 30% калорий из жиров) или стандартной пищи с высоким содержанием жиров (800–1000 калорий; 50% калорий из жиров) через 2 часа после приема дозы, AUC и C_{max} существенно не изменились по сравнению с условиями натощак.

Распределение

Связывание pazyгаа с белками плазмы составляет примерно 20% и не зависит от концентрации. Средний объем распределения pazyгаа в стационарном состоянии после внутривенного введения Omadacycline здоровым субъектам составил 190 (27,7) л (% CV).

Выведение

Почечный клиренс pazyгаа после внутривенного введения Omadacycline у здоровых субъектов составлял от 2,4 до 3,3 л/ч.

Метаболизм

Исследования *in vitro* с использованием микросом и гепатоцитов печени человека показали, что pazyгаа не метаболизируется.

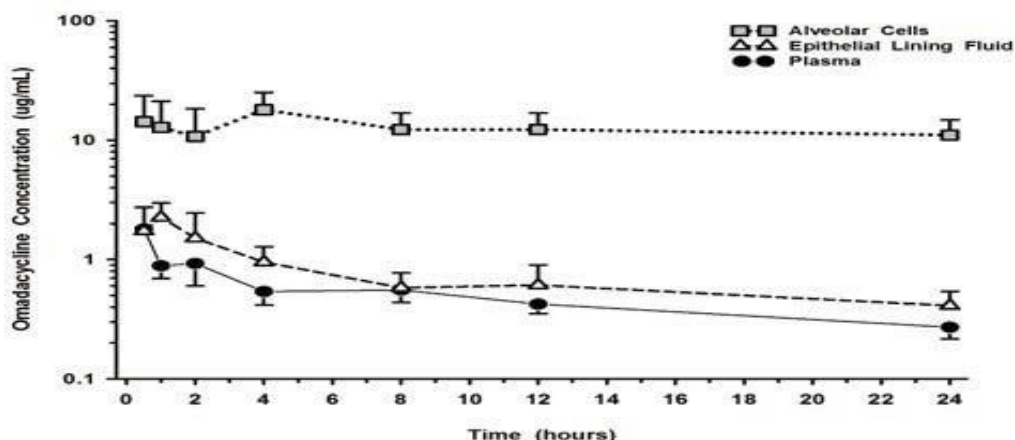
Выведение

После введения 100 мг Omadacycline внутривенно 27 % дозы было выделено с мочой в неизмененном виде. У здоровых мужчин-добровольцев, получавших 300 мг Omadacycline перорально [14 C], от 77,5 % до 84,0 % дозы было выделено с калом, примерно 14,4 % (в диапазоне от 10,8 % до 17,4 %) с мочой, при этом 95,5 % введенной радиоактивной дозы было выделено через 7 дней.

Проникновение в легкие

Средние концентрации pazyгаа во времени для альвеолярных клеток (АК), эпителиальной жидкости (ЭЖ) и плазмы после внутривенного введения нескольких доз 100 мг Omadacycline здоровым добровольцам показаны на [рисунке 1](#). Средняя концентрация pazyгаа в стационарном состоянии AUC_{0-24h} (302,5 ч*мкг/мл) в АС была в 25,8 раза выше, чем AUC_{0-24h} в плазме, а AUC_{0-24h} (17,2 ч*мкг/мл) в ELF была в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-24h} в плазме.

Рисунок 1: Средние ($\pm$ SD) концентрации pazyраа в альвеолярных клетках, эпителиальной выстилке и плазме после многократного введения 100 мг Omadacycline внутривенно здоровым субъектам во время бронхоскопии.



Особые группы населения

Не было отмечено клинически значимых различий в фармакокинетике pazyраа в зависимости от возраста, пола, расы, веса, почечной недостаточности или терминальной стадии почечной недостаточности, а также печеночной недостаточности.

Пациенты с почечной недостаточностью

Было проведено исследование для сравнения фармакокинетики Omadacycline после внутривенного введения 100 мг у 8 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), находящихся на стабильном гемодиализе, с 8 здоровыми пациентами из контрольной группы. Пациентам с ТПН препарат Omadacycline вводили дважды: непосредственно перед диализом и после диализа, и AUC, C_{max} и CL препарата Omadacycline были сопоставимы у пациентов с почечной недостаточностью и у соответствующих здоровых пациентов. Во время диализа 7,9 % pazyраа было восстановлено в диализате. Почечная недостаточность не влияла на выведение препарата Omadacycline.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Было проведено исследование для сравнения фармакокинетики Omadacycline после внутривенного и перорального введения 5 пациентам с легкой печеночной недостаточностью (класс А по шкале Чайлд-Пью), 6 пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 6 пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с 12 здоровыми контрольной группой. AUC и C_{max} Omadacycline были сопоставимы между субъектами с печеночной недостаточностью и соответствующими здоровыми субъектами, и во всех когортах наблюдался схожий клиренс. Печеночная недостаточность не влияла на элиминацию Omadacycline.

Исследования лекарственного взаимодействия

Клинические исследования

Прием перорального верапамила (ингибитора Р-рр) за два часа до однократного приема 300 мг Omadacycline перорально увеличил AUC pazyраа примерно на 25 % и C_{max} примерно на 9 %.

Исследования in vitro

Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показывают, что pazyра не ингибирует и не индуцирует метаболизм, опосредованный CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4/5, или UGT1A1. Таким образом, Omadacycline не должен изменять фармакокинетику лекарственных средств, метаболизируемых вышеуказанными ферментами печени человека.

Nazyра не является ингибитором Р-рр и органического анион-транспортирующего полипептида (OATP) 1B1 и OATP1B3. Nazyра является субстратом Р-рр (см. раздел «Клинические исследования» выше). Nazyра не является субстратом или ингибитором основных органических анион-транспортеров (OAT-1 и 3), рака молочной железы

белок резистентности (BCRP) или белок 2, связанный с множественной лекарственной резистентностью (MRP2). Nazyra не был субстратом OATP1B1 или OATP1B3 при сверхтерапевтических концентрациях (в 5-13 раз превышающих клинически значимые концентрации).

12.4 Микробиология

Механизм действия

Nazyra является аминотетрациклиновым антибактериальным препаратом, относящимся к классу антибактериальных препаратов тетрациклинового ряда. Nazyra связывается с 30S субъединицей рибосомы и блокирует синтез белка. В целом nazyra считается бактериостатическим препаратом, однако он продемонстрировал бактерицидное действие в отношении некоторых изолятов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

Резистентность

Имеются следующие данные *in vitro*, однако их клиническая значимость неизвестна. Nazyra проявлял активность *in vitro* в отношении грамположительных бактерий, экспрессирующих белки защиты рибосом (TetM) и активные насосы выведения тетрациклина (TetK и TetL), а также в отношении Enterobacteriaceae, экспрессирующих насос выведения TetB. Кроме того, nazyra проявлял активность в отношении некоторых *S. aureus*, *S. pneumoniae* и штаммы *H. influenzae*, несущие гены устойчивости к макролидам (*ermA*, *B* и/или *C*) или гены устойчивости к ципрофлоксацину (*gyrA* и *parC*), а также *H. influenzae*, положительные по бета-лактамазе.

Взаимодействие с другими антимикробными препаратами

Исследования *in vitro* не продемонстрировали антагонизма между nazyraом и другими широко используемыми антибактериальными средствами (ампициллином, цефтазидимом, цефтриаксоном, имипенемом, пиперациллином/тазобактамом, гентамицином, ванкомицином, даптомицином, линезолидом).

Антимикробная активность

Оказано, что nazyra активен в отношении большинства изолятов следующих бактерий, как *in vitro*, так и при клинических инфекциях [см. раздел «Показания и применение» (1.1, 1.2)].

Внебольничная бактериальная пневмония (CABP)

Грамположительные бактерии

Streptococcus pneumoniae

Staphylococcus aureus (изоляты, чувствительные к метициллину)

Грам-отрицательные бактерии

Haemophilus influenzae *Haemophilus*

parainfluenzae *Klebsiella pneumoniae*

Другие микроорганизмы *Chlamydomphila*

pneumoniae *Legionella pneumophila*

Mycoplasma pneumoniae

Острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур (ABSSSI)

Грамположительные бактерии

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные изоляты)

Staphylococcus lugdunensis

Streptococcus anginosus grp. (включает *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*) *Streptococcus pyogenes*

Грамотрицательные бактерии

Enterobacter cloacae
Klebsiella pneumoniae

Имеются следующие данные *in vitro*, однако их клиническая значимость неизвестна. По крайней мере 90 % изолятов следующих бактерий демонстрируют минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) *in vitro*, меньшую или равную пороговому значению чувствительности к Omadacycline для изолятов аналогичного рода или группы организмов. Однако эффективность Omadacycline при лечении клинических инфекций, вызванных этими бактериями, не была установлена в адекватных и хорошо контролируемых клинических испытаниях.

Грамположительные бактерии

Enterococcus faecium (изоляты, чувствительные и резистентные к ванкомицину)
Streptococcus agalactiae

Грамотрицательные бактерии

Enterobacter aerogenes
Escherichia coli *Citrobacter*
freundii *Citrobacter koseri*
Klebsiella oxytoca *Moraxella*
catarrhalis

Тестирование на чувствительность

Конкретную информацию о критериях интерпретации результатов тестов на чувствительность, связанных с ними методах тестирования и стандартах контроля качества, признанных FDA для данного препарата, см. по адресу: <https://www.fda.gov/STIC>.

13 НЕ КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

Канцерогенез

Исследования канцерогенности pazугaa не проводились. Однако в исследованиях с родственными антибактериальными препаратами окситетрациклином (опухоли надпочечников и гипофиза) и миноциклином (опухоли щитовидной железы) у крыс были обнаружены признаки онкогенной активности.

Мутагенез

Nazyra продемонстрировал положительный результат на кластогенность и анеугенность в тесте на хромосомные aberrации *in vitro* на клетках яичников китайского хомячка (CHO) и на мутагенность в тесте на прямую мутацию *in vitro* на клетках лимфомы мыши. Эти эффекты наблюдались в присутствии метаболизирующих ферментов.

Nazyra дал отрицательный результат в тесте на хромосомные aberrации в клетках V79 китайского хомячка и в тестах на микроядра *in vivo*, проводимых внутрибрюшинно на мышах ICR или внутривенно на крысах HanRcc: WIST.

Нарушение фертильности

Применение pazугaa у самцов крыс в исследовании фертильности при дозе 20 мг/кг/сутки (примерно в 1,3 раза превышающей клиническую системную экспозицию, основанную на AUC в отдельном исследовании на крысах при аналогичной дозе) вызвало снижение количества и подвижности сперматозоидов, но не оказало влияния на показатели мужской фертильности. В общих исследованиях токсичности ингибирование сперматогенеза наблюдалось после введения pazугaa в дозе 45 мг/кг/сутки (в 6–8 раз превышающей клиническую экспозицию AUC) в течение 37 дней или дольше, но не при более низких дозах (15 мг/кг/сутки, ≤ 2 раза клинической экспозиции AUC) или более коротких периодах лечения (4 недели или менее). У самок крыс фертильность снижалась при дозе 20 мг/кг/сутки (примерно эквивалентной экспозиции у человека

экспозиции человека в отдельном исследовании на неспаренных самках), что характеризовалось снижением овуляции и увеличением потери эмбрионов при лечении с момента перед спариванием до начала беременности.

13.2 Токсикология и/или фармакология у животных

Гиперпигментация щитовидной железы была вызвана представителями класса тетрациклинов у следующих видов: у крыс — пазугаом, окситетрациклином, доксициклином, тетрациклином PO4 и метациклином; у мини-свиней — доксициклин, миноциклин, тетрациклин PO4 и метациклин; у собак — доксициклин и миноциклин; у обезьян — пазуга и миноциклин.

Миноциклин, тетрациклин PO4, метациклин, доксициклин, тетрациклин-основание, окситетрациклин HCl и тетрациклин HCl вызывали зоба у крыс, получавших диету с низким содержанием йода. Этот зобогенный эффект сопровождался высоким поглощением радиоактивного йода. Введение миноциклина также вызывало образование большого зоба с высоким поглощением радиоактивного йода у крыс, получавших диету с относительно высоким содержанием йода.

Лечение различных видов животных препаратами этого класса также привело к индукции гиперплазии щитовидной железы у следующих видов: у крыс и собак (миноциклин); у кур (хлортетрациклин); у крыс и мышей (окситетрациклин). Гиперплазия надпочечников наблюдалась у коз и крыс, получавших окситетрациклин.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Внебольничная бактериальная пневмония

В общей сложности 774 взрослых с САВР были рандомизированы в многонациональном двойном слепом исследовании с двойным плацебо (исследование 1, NCT #02531438), в котором сравнивали Omadacycline с моксифлоксацином. Omadacycline вводили внутривенно по 100 мг каждые 12 часов в течение двух доз в первый день, а затем по 100 мг внутривенно ежедневно или по 300 мг перорально ежедневно. Моксифлоксацин в дозе 400 мг вводили внутривенно или перорально ежедневно. Общая продолжительность лечения составляла 7–14 дней. Ожидалось, что всем включенным в исследование пациентам потребуется как минимум 3 дня внутривенного лечения. Эффективность и безопасность пероральной насыщающей дозы не оценивались при САВР.

В общей сложности 386 пациентов были рандомизированы в группу Omadacycline и 388 пациентов — в группу моксифлоксацина. Демографические и исходные характеристики пациентов были сбалансированы между группами лечения. Пациенты были преимущественно мужчинами (55 %) и белыми (92 %). Примерно 60 % пациентов в каждой группе принадлежали к классу риска PORT III, 26 % — к классу риска PORT IV и 14,5 % — к классу риска PORT II. Средний возраст составлял 62 года, средний ИМТ — 27,34 кг/м², и примерно у 47 % пациентов, получавших Omadacycline, ClCr был <90 мл/мин. Среди пациентов, получавших Omadacycline, распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертензия (49,5%), сахарный диабет (16,3%), хронические заболевания легких (21,2%), фибрилляция предсердий (10,1%) и ишемическая болезнь сердца (9,1%). Большинство центров находились в Восточной Европе, на которую приходилось 82% набранных пациентов; 3 пациента были набраны в США.

Клинический успех на момент раннего клинического ответа (ECR), через 72–120 часов после введения первой дозы, определялся как выживаемость с улучшением по крайней мере двух из четырех симптомов (кашель, выделение мокроты, боль в груди, одышка) без ухудшения любого из этих четырех симптомов в популяции, включенной в анализ по протоколу (ITT), которая состояла из всех рандомизированных пациентов.

В таблице 7 представлены показатели клинического успеха на момент ECR (популяция ITT).

Таблица 7: Клинический успех на момент ECR в испытании 1 (популяция ИТТ)

Конечная точка	Omadacycline (%)	Моксифлоксацин (%)	Разница в лечении (95% ДИ**)
Клинический успех	81,1	82,7	-1,6 (-7,1, 3,8)

* Клинический успех на момент раннего клинического ответа (ECR), через 72–120 часов после введения первой дозы, определялся как выживаемость с улучшением по крайней мере двух из четырех симптомов (кашель, выделение мокроты, боль в груди, одышка) по сравнению с исходным уровнем без ухудшения любого из этих симптомов, без приема антибактериальных препаратов в качестве спасительной терапии при САВР или в качестве лечения других инфекций, которые могут быть эффективны при САВР, и без прекращения лечения в рамках исследования из-за нежелательных явлений.

**95% доверительный интервал для разницы в лечении

Клинический ответ также оценивался исследователем во время визита для оценки после лечения (РТЕ) через 5–10 дней после последней дозы исследуемого препарата и определялся как выживаемость и улучшение признаков и симптомов САВР, по мнению клинициста, в той степени, что дальнейшая антибактериальная терапия не требуется. В [таблице 8](#) представлены результаты клинического ответа на визите РТЕ как для популяции ИТТ, так и для популяции, поддающейся клинической оценке (СЕ), которая состояла из всех пациентов ИТТ, у которых был диагностирован САВР, которые получили минимальное количество ожидаемых доз исследуемого препарата, не имели отклонений от протокола, которые могли бы повлиять на оценку эффективности, и прошли оценку исследователя на визите РТЕ. Частота клинического ответа по наиболее распространенным исходным патогенам в микробиологической популяции ИТТ (micro-ИТТ), определяемой как все рандомизированные пациенты с исходным патогеном, представлена в [таблице 9](#).

Таблица 8: Общая оценка исследователем клинического ответа на РТЕ* в испытании 1 (популяция ИТТ и СЕ)

Конечная точка	Популяция	Omadacycline n/N (%)	Моксифлоксацин n/N (%)	Разница в лечении (95% ДИ**)
Клинический успех при РТЕ	ИТТ	338/386 (87,6)	330/388 (85,1)	2,5 (-2,4, 7,4)
Клинический успех при РТЕ	СЕ	316/340 (92,9)	312/345 (90,4)	2,5 (-1,7, 6,8)

* Общая оценка исследователем клинического ответа на РТЕ определялась как выживаемость и улучшение признаков и симптомов САВР, основанная на суждении клинициста, в той степени, что дальнейшая антибактериальная терапия не требуется в популяциях ИТТ и СЕ.

**95% доверительный интервал для разницы в лечении.

Таблица 9: Общая оценка исследователем клинического ответа на РТЕ по исходному патогену в испытании 1 (популяция micro-ИТТ)

Патоген	Omadacycline n/N (%)	Моксифлоксацин n/N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37/43 (86,0)	31/34 (91,2)
Метициллин-чувствительный <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	8/11 (72,7)	8/10 (80,0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	26/32 (81,3)	16/16 (100)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	15/18 (83,3)	13/17 (76,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10/13 (76,9)	11/13 (84,6)
<i>Legionella pneumophila</i>	27/29 (93,1)	27/28 (96,4)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	31/35 (88,6)	25/29 (86,2)
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	14/15 (93,3)	13/14 (92,9)

14.2 Острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур

В общей сложности 1390 взрослых с ABSSSI были рандомизированы в двух многоцентровых, многонациональных, двойных слепых, двойных плацебо-контролируемых испытаниях (испытание 2 NCT #02378480 и испытание 3 NCT #02877927). В обоих испытаниях сравнивали 7-14-дневное лечение препаратом Omadacycline с лечением линезолидом. В испытаниях участвовали пациенты с целлюлитом, крупными абсцессами или раневыми инфекциями.

В испытании 2 329 пациентов были рандомизированы для приема Omadacycline (100 мг внутривенно каждые 12 часов в течение 2 дозы, а затем 100 мг внутривенно каждые 24 часа с возможностью перехода на 300 мг перорально каждые 24 часа) и

326 пациентов были рандомизированы для лечения линезолидом (600 мг внутривенно каждые 12 часов с возможностью перехода на 600 мг перорально каждые 12 часов). Пациенты, участвовавшие в испытании, имели следующие инфекции: целлюлит (38 %), раневая инфекция (33 %) и крупный абсцесс (29 %). Средняя площадь инфицированного очага составляла 455 см² у пациентов, получавших Omadacycline, и 498 см² у пациентов, получавших линезолид. Средний возраст пациентов составлял 47 лет. Участники исследования были преимущественно мужчинами (65 %) и белыми (92 %), а средний ИМТ составлял 28,1 кг/м². Среди пациентов, получавших Omadacycline, распространенными сопутствующими заболеваниями были наркомания (53,9 %), гепатит С (29,1 %), гипертония (20,4 %), тревожность (19,5 %) и депрессия (15,5 %). Исследование 2 проводилось на глобальном уровне, в нем участвовало около 60 % пациентов, зарегистрированных в США.

В испытании 3 368 пациентов были рандомизированы для приема Omadacycline (450 мг перорально один раз в день в дни 1 и 2, затем 300 мг перорально один раз в день), а 367 пациентов были рандомизированы для приема линезолида (600 мг перорально каждые 12 часов). Все пациенты были зарегистрированы в США. Пациенты, участвовавшие в испытании, имели следующие инфекции: раневые инфекции (58 %), целлюлит (24 %) и крупные абсцессы (18 %).

Средняя площадь инфицированного участка составляла 424 см² у пациентов, получавших Omadacycline, и 399 см² у пациентов, получавших линезолид. Средний возраст пациентов составлял 44 года. Участники исследования были преимущественно мужчинами (63 %) и белыми (91 %), а средний ИМТ составлял 27,9 кг/м². Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были наркомания (72,8 %), курение (12,0 %) и хронический гепатит С (31,5 %).

В испытаниях 2 и 3 примерно у 12 % пациентов, получавших Omadacycline, ClCr составлял менее 90 мл/мин.

В обоих испытаниях эффективность определялась по успешному раннему клиническому ответу через 48–72 часа после введения первой дозы в популяции mITT и определялась как уменьшение размера поражения на 20 % или более. В таблице 10 приведены данные о частоте клинического ответа в двух испытаниях. Популяция mITT определялась как все рандомизированные субъекты, у которых при скрининге не было выявлено единственного грамотрицательного возбудителя.

Таблица 10: Клинический успех* на момент ECR в популяции mITT в испытании 2 и испытании 3

Исследование	Omadacycline (%)	Линезолид (%)	Разница в лечении (двусторонний 95% ДИ) **
Испытание 2	84,8	85,5	-0,7 (-6,3, 4,9)
Испытание 3	87,3	82,2	+5,1 (-0,2, 10,5)

*Клинический успех при раннем клиническом ответе (ECR) через 48–72 часа после введения первой дозы определялся как уменьшение размера очага поражения на 20 % или более без каких-либо причин неудачи (уменьшение размера очага поражения менее чем на 20 %, назначение спасительной антибактериальной терапии, использование другого антибактериального препарата или хирургического вмешательства для лечения в связи с отсутствием эффективности или летальный исход).

** 95% доверительный интервал для разницы в лечении.

Клинический ответ при посещении для оценки после лечения (РТЕ, через 7–14 дней после последней дозы) в группах mITT и CE (клинически оцениваемых) определялся как выживаемость после завершения лечения в рамках исследования без получения какой-либо альтернативной антибактериальной терапии, кроме Omadacycline, без незапланированного серьезного хирургического вмешательства и с достаточным разрешением инфекции, при котором дальнейшая антибактериальная терапия не требуется (см. [таблицу 11](#)). Частота клинического ответа при РТЕ по наиболее распространенным патогенам в микробиологической популяции mITT, определяемой как все пациенты в популяции mITT, у которых на исходном уровне был выявлен по крайней мере 1 грамположительный возбудитель, представлена в [таблице 12](#). Популяция CE состояла из всех пациентов mITT, у которых был диагностирован ABSSSI, которые получили минимальное количество ожидаемых доз исследуемого препарата, не имели отклонений от протокола, которые могли бы повлиять на оценку эффективности, и прошли оценку исследователя на визите РТЕ.

Таблица 11: Общая оценка исследователем клинического ответа на РТЕ в популяции mITT и CE в испытании 2 и испытании 3

Исследование	Популяция	Omadaacycline n/N (%)	Линезолид n/N (%)	Разница в лечении (Двусторонний 95% ДИ) *
Испытание 2	mITT	272/316 (86,1)	260/311 (83,6)	+2,5 (-3,2, 8,2)
	CE	259/269 (96,3)	243/260 (93,5)	+2,8 (-1,0, 6,9)
Испытание 3	mITT	296/353 (83,9)	284/353 (80,5)	+3,4 (-2,3, 9,1)
	CE	272/278 (97,8)	272/285 (95,4)	+2,4 (-0,6, 5,8)

* 95% доверительный интервал для разницы в лечении.

Таблица 12: Общая оценка исследователем клинического ответа на РТЕ по исходному патогену в испытаниях 2 и 3 (популяция micro-mITT)

Патоген	Omadaacycline n/N (%)	Линезолид n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	305/369 (82,7)	306/378 (81,0)
Метициллин-чувствительный <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	164/201 (81,6)	181/226 (80,1)
Метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	146/173 (84,4)	128/157 (81,5)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	10/11 (90,9)	2/3 (66,7)
Группа <i>Streptococcus anginosus</i>	84/104 (80,8)	59/82 (72,0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	28/40 (70,0)	25/34 (73,5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	17/18 (94,4)	21/25 (84,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	11/14 (78,6)	9/11 (81,8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8/11 (72,7)	6/11 (54,5)

16 ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

16.1 Форма выпуска

Omadaacycline для инъекций

Omadaacycline для инъекций поставляется в виде стерильного лиофилизированного порошка в одноразовом бесцветном стеклянном флаконе, каждый флакон содержит 100 мг Omadaacycline (эквивалентно 131 мг pazугаа тосилата).

Они поставляются в следующих формах: флакон с однократной дозой 100 мг (NDC 71715-001-02), упакованный в картонные коробки по 10 штук.

Таблетки Omadacycline

Таблетки Omadacycline содержат 150 мг pazyгаа (эквивалентно 196 мг pazyгаа тосилата) в виде желтых ромбовидных таблеток с пленочным покрытием, с выдавленными буквами OMC на одной стороне и цифрой 150 на другой.

Они поставляются в следующих упаковках:

Блистерная упаковка по 6 штук (NDC 71715-002-21)

Блистерная упаковка из 30 таблеток (5 блистерных карт по 6 таблеток в каждой) (NDC 71715-002-27)

16.2 Хранение и обращение

Omadacycline для инъекций и таблетки Omadacycline следует хранить при температуре от 20 °C до 25 °C (от 68 °F до 77 °F); допускаются отклонения от 15 °C до 30 °C (от 59 °F до 86 °F) [см. USP «Контролируемая комнатная температура»] [см. «Дозировка и применение» (2.5)]. Не замораживать.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Тошнота и рвота

Сообщите пациентам, что тошнота и рвота могут быть побочными реакциями на Omadacycline. Сообщите пациентам, что у большей части пациентов, получавших пероральную насыщающую дозу Omadacycline для лечения ABSSSI, наблюдались тошнота и рвота.

Аллергические реакции

Сообщите пациентам, что могут возникнуть аллергические реакции, в том числе серьезные, и что серьезные аллергические реакции требуют немедленного лечения. Спросите пациента о наличии в анамнезе реакций гиперчувствительности к препарату Omadacycline или другим антибактериальным средствам тетрациклинового ряда [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.4)].

Прием с пищей

Проинструктируйте пациентов не принимать пищу за 4 часа до и 2 часа после приема таблеток Omadacycline и не употреблять молочные продукты, антациды или поливитамины в течение 4 часов после приема таблеток Omadacycline [см. раздел «Дозировка и применение» (2.1) и «Клиническая фармакология» (12.3)].

Изменение цвета зубов и замедление роста костей

Сообщите пациентам, что Omadacycline, как и другие препараты класса тетрациклинов, может вызывать необратимое изменение цвета молочных зубов и обратимое торможение роста костей при применении во втором и третьем триместрах беременности. Немедленно сообщите своему врачу, если вы забеременели во время лечения [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1, 5.2) и «Применение у особых групп пациентов» (8.1, 8.4)].

Кормление грудью

Рекомендуйте женщинам не кормить грудью во время лечения препаратом Omadacycline и в течение 4 дней после приема последней дозы [см. раздел «Применение у особых групп пациентов» (8.2)].

Диарея

Сообщите пациентам, что диарея является распространенной проблемой, вызываемой антибактериальными препаратами, включая Omadacycline, которая обычно проходит после прекращения приема антибактериальных препаратов. Иногда после начала лечения антибактериальными препаратами у пациентов может развиваться водянистый или кровавый стул (с или без спазмов в животе и лихорадки). В этом случае пациенты должны как можно скорее обратиться к врачу.

Побочные реакции, характерные для тетрациклинового класса

Сообщите пациентам, что Omadacycline сходен с антибактериальными препаратами класса тетрациклинов и может вызывать аналогичные побочные реакции [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.6)].

Антибактериальная резистентность

Сообщите пациентам, что антибактериальные препараты, включая Omadacycline, должны использоваться только для лечения бактериальных инфекций. Они не лечат вирусные инфекции (*например*, простуду). Когда Omadacycline назначается для лечения бактериальной инфекции, пациентам следует сообщить, что, хотя в начале курса лечения обычно наблюдается улучшение самочувствия, препарат следует принимать в точном соответствии с инструкциями. Пропуск доз или неполное прохождение курса лечения может (1) снизить эффективность текущего лечения и (2) увеличить вероятность развития резистентности бактерий, которые в будущем не будут поддаваться лечению препаратом Omadacycline или другими антибактериальными препаратами.