

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



1. IME LEKA

Tygacil[®], 50 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: tigeciklin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 5 mL leka Tygacil sadrži 50 mg tigeciklina. Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži 10 mg tigeciklina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Prašak ili kolač narandžaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Tygacil je indikovano za primenu kod odraslih i kod dece uzrasta 8 godina i starije u terapiji sledećih infekcija (videti odeljke 4.4 i 5.1):

- Komplikovane infekcije kože i mekog tkiva (engl. *complicated skin and soft tissue infections*, cSSTI), uključujući terapiju dijabetesnog stopala (videti odeljak 4.4)
- Komplikovane intraabdominalne infekcije (engl. *complicated intra-abdominal infections*, cIAI)

Lek Tygacil treba koristiti samo u situacijama kada drugi alternativni antibiotici nisu pogodni (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Treba uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Preporučena inicijalna doza za odrasle je 100 mg, nakon koje sledi primena doze od 50 mg na svakih 12 sati, tokom 5 do 14 dana.

Trajanje terapije treba odrediti prema težini i mestu infekcije i kliničkom odgovoru pacijenta.

Deca i adolescenti (8 do 17 godina)

Tigeciklin se može koristiti samo za lečenje pacijenata uzrasta 8 godina i starijih posle konsultacije sa lekarom koji ima odgovarajuće iskustvo u lečenju infektivnih bolesti.

Deca uzrasta od 8 do <12 godina: 1,2 mg/kg tigeciklina na svakih 12 sati intravenski do maksimalne doze od 50 mg na svakih 12 sati tokom 5 do 14 dana.

Adolescenti uzrasta od 12 do <18 godina: 50 mg tigeciklina na svakih 12 sati tokom 5 do 14 dana.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh A* i *Child Pugh B*).

Kod pacijenata (uključujući i pedijatrijsku populaciju) sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh C*) doza tigeciklina treba da se smanji za 50%. Nakon primene udarne doze od 100 mg, doza kod odraslih treba da se smanji na 25 mg na svakih 12 sati. Pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh C*) treba lečiti sa oprezom i pratiti njihov odgovor na terapiju (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, kao ni kod pacijenata koji su na hemodijalizi (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Tygacil kod dece mlađe od 8 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka. Lek Tygacil ne treba koristiti kod dece mlađe od 8 godina zbog promene boje zuba (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Način primene

Tigeciklin se primenjuje isključivo u obliku intravenske infuzije u trajanju od 30 do 60 minuta (videti odeljke 4.4 i 6.6). Kod pedijatrijskih pacijenata poželjno je primenjivati infuziju tigeciklina u trajanju od 60 minuta (videti odeljak 4.4).

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Pacijenti koji su preosetljivi na tetracikline mogu biti preosetljivi na tigeciklin.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U kliničkim studijama kod komplikovanih infekcija kože i mekih tkiva (cSSTI), komplikovanih intraabdominalnih infekcija (cIAI), infekcija dijabetesnog stopala, nozokomijalne pneumonije i studijama sa rezistentnim patogenima, uočena je procentualno veća stopa smrtnosti kod pacijenata koji su primali tigeciklin u odnosu na pacijente koji su primali poredbene lekove. Uzroci ovih nalaza su nepoznati, ali se ne može isključiti slabija efikasnost i bezbednost primene tigeciklina u odnosu na poredbene lekove.

Superinfekcija

U kliničkim studijama kod pacijenata sa cIAI, sporije zarastanje hirurških rana je bilo povezano sa superinfekcijom. Pacijente kod kojih rane sporije zarastaju treba pažljivo pratiti zbog dijagnostikovanja suprinfekcije (videti odeljak 4.8).

Izgleda da je lečenje pacijenata kod kojih se razvila superinfekcija, naročito nozokomijalna pneumonija povezano sa slabijim ishodom lečenja. Pacijenti se moraju pažljivo pratiti zbog razvoja superinfekcije. Ukoliko se pored cSSTI ili cIAI razvije i druga vrsta infekcije nakon uvođenja terapije tigeciklinom, treba

razmotriti uvođenje alternativne antibiotske terapije koja je pokazala efikasnost u terapiji prisutne specifične infekcije (ili više njih).

Anafilaksa

Prilikom upotrebe tigeciklina prijavljene su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije koje mogu ugroziti život (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Insuficijencija jetre

Slučajevi oštećenja funkcije jetre, pretežno holestatskog tipa, prijavljeni su kod pacijenata koji su primali tigeciklin, uključujući i neke slučajeve insuficijencije jetre sa fatalnim ishodom. Iako se insuficijencija jetre može javiti kod pacijenata koji primaju tigeciklin zbog osnovnih oboljenja ili istovremeno primenjenih lekova, mogući doprinos tigeciklina treba uzeti u obzir (videti odeljak 4.8).

Tetraciklinski antibiotici

Glicilciklinska grupa antibiotika je strukturno slična klasi tetraciklinskih antibiotika. Tigeciklin može izazvati slične neželjene reakcije kao tetraciklinska grupa antibiotika. U ove reakcije spadaju fotosenzitivnost, *pseudotumor cerebri*, pankreatitis i antianaboličko dejstvo koje dovodi do povećanja vrednosti azota u krvi, koji potiče iz uree (engl. *Blood Urea Nitrogen*, BUN), azotemije, acidoze i hiperfosfatemije (videti odeljak 4.8).

Pankreatitis

Akutni pankreatitis, koji može biti teškog intenziteta, se javljao (učestalost nastanka: povremeno) u toku terapije tigeciklinom (videti odeljak 4.8). Treba uzeti u obzir dijagnozu akutnog pankreatitisa kod pacijenata koji primaju tigeciklin, a koji su razvili kliničke simptome i znake ili njihovi laboratorijski nalazi ukazuju na akutni pankreatitis. Većina prijavljenih slučajeva se razvila posle najmanje jedne nedelje terapije. Slučajevi pankreatitisa su prijavljeni kod pacijenata koji nisu imali poznate faktore rizika za nastanak pankreatitisa. Stanje pacijenata se obično poboljšava nakon prekida terapije tigeciklinom. Treba razmotriti prekid terapije tigeciklinom kod pacijenata kod kojih se sumnja na nastanak pankreatitisa.

Osnovna oboljenja

Iskustvo o primeni tigeciklina u terapiji infekcija kod pacijenata sa teškim osnovnim oboljenjima je ograničeno.

U kliničkim ispitivanjima cSSTI, najčešći tip infekcije kod pacijenata na terapiji tigeciklinom bio je celulitis (58,6%), praćen velikim apscesima (24,9%). Nisu bili uključeni pacijenti sa teškim osnovnim oboljenjima, kao što su imunokompromitovani pacijenti, pacijenti sa ulceroznim dekubitusnim infekcijama ili pacijenti kod kojih je lečenje infekcije zahtevalo period duži od 14 dana (na primer, nekrotizirajući fasciitis). Ograničen broj pacijenata sa komorbiditetima, kao što su dijabetes (25,8%), periferno vaskularno oboljenje (10,4%), intravenska zavisnost (4,0%) i HIV infekcije (1,2%) je bio uključen u ispitivanje. Takođe, postoji ograničeno iskustvo kod lečenja pacijenata sa istovremenom bakterijemijom (3,4%). Stoga se savetuje oprez kod lečenja ovakvih pacijenata. Rezultati u velikoj studiji na pacijentima sa infekcijom dijabetesnog stopala su pokazali da je tigeciklin manje efikasan nego lek sa kojim je bio upoređivan i zbog toga se tigeciklin ne preporučuje za upotrebu kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.1).

U kliničkim ispitivanjima cIAI, najčešći oblik infekcije kod pacijenata na terapiji tigeciklinom je bio komplikovani apendicitis (50,3%), praćen drugim dijagnozama koje su ređe prijavljivane, kao što su komplikovani holecistitis (9,6%), perforacija creva (9,6%), intraabdominalni apsces (8,7%), perforacija čira na želucu ili duodenumu (8,3%), peritonitis (6,2%) i komplikovani divertikulitis (6,0%). Od ove grupe pacijenata, 77,8% je imalo hirurški-vidljiv peritonitis. Postojao je ograničen broj pacijenata sa teškim osnovnim oboljenjima, kao što su imunokompromitovani pacijenti, pacijenti sa APACHE II rezultatima > 15 (3,3%) ili sa hirurški vidljivim višestrukim intraabdominalnim apscesima (11,4%). Takođe, postoji ograničeno iskustvo kod lečenja pacijenata sa istovremenom bakterijemijom (5,6%). Stoga se savetuje oprez kod lečenja ovakvih pacijenata.

Treba obratiti pažnju na kombinovanu antibiotsku terapiju, kada se primenjuje tigeciklin kod teško bolesnih pacijenata sa cIAE nastalim iz klinički vidljive intestinalne perforacije ili kod pacijenata sa početnim stadijumom sepsa ili septičkog šoka (videti odeljak 4.8).

Efekat holestaze u farmakokinetici tigeciklina nije u potpunosti utvrđen. Ekskrecija putem žuči predstavlja približno 50% ukupne ekskrecije tigeciklina. Stoga, treba pažljivo pratiti pacijente kod kojih je prisutna holestaza.

Protrombinsko vreme i drugi odgovarajući antikoagulantni testovi treba da se koriste u praćenju pacijenata ukoliko se tigeciklin primenjuje sa antikoagulansima (videti odeljak 4.5).

Pseudomembranozni kolitis je zabeležen kod skoro svih antibiotskih lekova i može biti različitog intenziteta, od blagog do opasnog po život. Zbog toga je važno ovu dijagnozu uzeti u obzir kod pacijenata kod kojih je prisutna dijareja za vreme ili nakon primene bilo kog antibiotika (videti odeljak 4.8).

Upotreba tigeciklina može dovesti do povećanog rasta neosetljivih organizama, uključujući i gljivice. Pacijente treba pažljivo pratiti za vreme terapije (videti odeljak 4.8).

Rezultati ispitivanja tigeciklina na pacovima su pokazali pojavu promene boje kostiju. Tigeciklin može biti povezan sa trajnom promenom boje zuba kod ljudi, ukoliko se koristi za vreme razvoja zuba (videti odeljak 4.8).

Pedijatrijska populacija

Kliničko iskustvo kod lečenja infekcija tigeciklinom u populaciji pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 8 godina i starijih je veoma ograničeno (videti odeljke 4.8 i 5.1). Posledično, primenu kod dece treba ograničiti na kliničke situacije u kojima alternativna antibakterijska terapija nije dostupna.

Mučnina i povraćanje su veoma česte neželjene reakcije kod dece i adolescenata (videti odeljak 4.8). Treba obratiti pažnju na moguću dehidraciju. Kod pedijatrijskih pacijenata poželjno je primenjivati infuziju tigeciklina u trajanju od 60 minuta.

Bol u abdomenu je često prijavljivan kod dece i kod odraslih. Bol u abdomenu može ukazati na pankreatitis. Ukoliko se pankreatitis razvije, terapija tigeciklinom se mora prekinuti.

Pre početka terapije tigeciklinom i tokom trajanja terapije treba redovno pratiti testove funkcije jetre, parametre koagulacije, hematološke parametre, amilazu i lipazu.

Lek Tygacil ne treba primenjivati kod dece mlađe od 8 godina zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti leka kod ove grupe pacijenata kao i zbog moguće povezanosti tigeciklina sa trajnom promenom boje zuba (videti odeljke 4.2 i 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija vršena su samo kod odraslih.

Istovremena primena tigeciklina i varfarina (pojedinačna doza od 25 mg) je kod zdravih ispitanika dovela do smanjenja klirensa R-varfarina i S-varfarina za 40%, odnosno 23% i povećanja vrednosti PIK-a za 68%, odnosno 29%. Mehanizam ove interakcije još uvek nije razjašnjen. Dostupni podaci ne ukazuju da bi ova interakcija mogla dovesti do značajnih promena vrednosti INR-a. U svakom slučaju, imajući u vidu da tigeciklin može produžiti i protrombinsko vreme (PT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), odgovarajuće testove koagulacije treba pažljivo pratiti kada se tigeciklin primenjuje zajedno sa antikoagulansima (videti odeljak 4.4). Varfarin nije uticao na farmakokinetički profil tigeciklina.

Tigeciklin se ne metabolizira obilno. Usled toga se ne očekuje da na klirens tigeciklina utiču aktivne supstance koje inhibiraju ili indukuju aktivnost CYP450 izoenzima. *In vitro*, tigeciklin nije ni kompetitivni ni ireverzibilni inhibitor enzima CYP450 (videti odeljak 5.2).

Kada je primenivan na zdravim odraslim ispitanicima, tigeciklin u preporučenim dozama nije uticao na obim i stepen resorpcije, kao ni na klirens digoksina (0,5 mg, svaka sledeća doza 0,25 mg dnevno). Digoksin nije uticao na farmakokinetički profil tigeciklina. Usled toga nije potrebno prilagođavanje terapije tigeciklinom pri istovremenoj primeni sa digoksinom.

U *in vitro* studijama nije primećen antagonizam između tigeciklina i ostalih često primenjivanih grupa antibiotika.

Istovremena primena antibiotika i oralnih kontraceptiva može dovesti do smanjenja efikasnosti oralnih kontraceptiva.

Podaci *in vitro* studije ukazuju da je tigeciklin supstrat P-glikoproteina. Istovremena primena sa inhibitorima P-glikoproteina (npr. ketokonazol ili ciklosporin) ili induktorima P-glikoproteina (npr. rifampicin) može uticati na farmakokinetiku tigeciklina (videti odeljak 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

O primeni tigeciklina kod trudnica nema podataka ili je njihov broj ograničen. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Kao i tetraciklinska grupa antibiotika, tigeciklin takođe može indukovati trajna oštećenja zuba (promene boje i oštećenje gleđi) i odložiti procese okoštavanja kod fetusa, izloženih *in utero* u drugoj polovini perioda gestacije, kao i kod dece mlađe od 8 godina, zbog nakupljanja u tkivima sa visokom razmenom kalcijuma i formiranja kalcijumskih helatnih kompleksa (videti odeljak 4.4). Tigeciklin ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahteva terapiju tigeciklinom.

Dojenje

Nije poznato da li se tigeciklin i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se tigeciklin/njegovi metaboliti izlučuju u mleko (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija tigeciklinom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Tygacil za ženu.

Plodnost

Tigeciklin nije uticao na parenje i plodnost pacova koji su bili izloženi do 4,7 puta većoj dnevnoj dozi od onih koje se primenjuju kod ljudi na osnovu vrednosti PIK. Kod ženki pacova nisu zabeleženi efekti na jajnike i hormonski status ispitivanih životinja, povezani sa aktivnom supstancom, pri izloženosti do 4,7 puta većim dnevnim dozama od onih koje se primenjuju kod ljudi na osnovu vrednosti PIK.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Može se javiti vrtoglavica koja može uticati na upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupan broj pacijenata sa cSSTI i cIAI koji su primali tigeciklin u trećoj i četvrtoj fazi kliničkih studija bio je 2393.

U kliničkim ispitivanjima, najčešće neželjene reakcije na lek povezane sa terapijom bile su prolazna mučnina (21%) i povraćanje (13%), koje su se najčešće pojavljivale rano (prvog ili drugog dana terapije) i bile su uglavnom slabog do umerenog intenziteta.

Neželjene reakcije prijavljene prilikom upotrebe tigeciklina, uključujući klinička ispitivanja i postmarketinški period, prikazane su tabelarno.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Veoma često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Povremeno ≥ 1/1000 do < 1/100	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		sepsa/septički šok, pneumonija, apsces, infekcije		
Poremećaji krvi i limfnog sistema		produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), produženo protrombinsko vreme (PT)	trombocitopenija, povećanje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR)	hipofibrinogenija
Poremećaji imunskog sistema				anafilaksa/anafilaktoidne reakcije* (videti odeljke 4.3 i 4.4)
Poremećaji metabolizma i ishrane		hipoglikemija, hipoproteinemija		
Poremećaji nervnog sistema		vertoglavica		
Vaskularni poremećaji		flebitis	tromboflebitis	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje, dijareja	abdominalni bol, dispepsija, anoreksija	akutni pankreatitis (videti odeljak 4.4)	
Hepatobilijarni poremećaji		povišene vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) u serumu, hiperbilirubinemija	žutica, oštećenje jetre, najčešće sa holestazom	insuficijencija jetre* (videti odeljak 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip		teške reakcije kože, uključujući Stevens-Johnson-ov sindrom*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		usporeno zarastanje rana, reakcija na mestu primene, glavobolja	inflamacija na mestu primene injekcije, bol na mestu primene injekcije, edem na	

Klasa sistema organa	Veoma često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Povremeno ≥ 1/1000 do < 1/100	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
			mestu primene injekcije, flebitis na mestu primene injekcije	
Ispitivanja		povišene vrednosti amilaze u serumu, povećana koncentracija azota iz uree u krvi (BUN)		

* neželjena reakcija identifikovana postmarketinški

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neželjene reakcije karakteristične za antibiotike

Pseudomembranozni kolitis koji može biti različitog intenziteta, od blagog do opasnog po život (videti odeljak 4.4).

Razvoj povećanog broja neosetljivih mikroorganizama, uključujući gljivice (videti odeljak 4.4).

Neželjene reakcije karakteristične za tetracikline

Glicilciklinska grupa antibiotika je strukturno slična tetraciklinskoj klasi antibiotika. Neželjene reakcije tetraciklinske klase antibiotika uključuju fotosenzitivnost, pseudotumor cerebri, pankreatitis, antianabolički efekat koji može dovesti do povećanja koncentracija azota iz uree u krvi (BUN), azotemije, acidoze i hiperfosfatemije (videti odeljak 4.4).

Tigeciklin može biti povezan sa trajnom promenom boje zuba, ukoliko se koristi za vreme njihovog razvoja (videti odeljak 4.4).

U kliničkim ispitivanjima cSSTI i cIAI faze 3 i 4, ozbiljne neželjene reakcije povezane sa infekcijama češće su se javljale kod ispitanika na terapiji tigeciklinom (7,1%) u odnosu na pacijente na terapiji komparativnim lekovima (5,3%). Primećene su značajne razlike u pojavljivanju sepse/septičkog šoka kod pacijenata na terapiji tigeciklinom (2,2%) u odnosu na pacijente na terapiji komparativnim lekovima (1,1%).

Izmenjene vrednosti AST i ALT kod pacijenata koji primaju tigeciklin su se javljale mnogo češće u periodu posle terapije, nego kod pacijenata na terapiji komparativnim lekovima, kod kojih su se češće javljale u toku terapije.

U svim cSSTI i cIAI studijama faze 3 i 4, bilo je 2,4% smrtnih slučajeva (54/2216) kod pacijenata na terapiji tigeciklinom i 1,7% smrtnih slučajeva (37/2206) kod pacijenata na terapiji komparativnim lekovima.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su veoma ograničeni podaci o bezbednosti iz dve farmakokinetičke studije (videti odeljak 5.2). Nisu zapažena nova ili neočekivana bezbednosna pitanja prilikom primene tigeciklina u ovim studijama.

U otvorenoj, farmakokinetičkoj studiji sa postupnim povećanjem pojedinačne doze, bezbednost tigeciklina je ispitivana kod 25 dece uzrasta od 8 do 16 godina koja su se nedavno oporavila od infekcija. Profil neželjenih reakcija tigeciklina kod ovih 25 ispitanika uglavnom je bio u skladu sa profilom neželjenih reakcija kod odraslih.

Bezbednost tigeciklina je takođe ispitivana u otvorenoj, farmakokinetičkoj studiji sa postepenim povećanjem višestrukih doza, kod 58 dece uzrasta od 8 do 11 godina, sa cSSTI (n=15), cIAI (n=24) ili vanbolničkom

pneumonijom (n=19). Profil neželjenih reakcija tigeciklina kod ovih 58 ispitanika uglavnom je bio u skladu sa profilom neželjenih reakcija kod odraslih, sa izuzetkom mučnine (48,3%), povraćanja (46,6%) i povećanja lipaze u serumu (6,9%) koji su imali veću učestalost kod dece nego kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoje posebne informacije o predoziranju tokom terapije. Intravenska primena tigeciklina kao pojedinačne doze od 300 mg tokom 60 minuta je, kod zdravih ispitanika, rezultovala povećanom incidencijom mučnine i povraćanja. Tigeciklin se ne uklanja u značajnoj količini hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistematsku upotrebu; Tetraciklini

ATC šifra: J01AA12

Mehanizam dejstva

Tigeciklin, glicilciklinski antibiotik, inhibira translaciju proteina kod bakterija, vezujući se za 30S subjedinicu ribozoma i blokirajući ulaz amino-acil tRNK molekula u A mestu ribozoma. Time sprečava inkorporaciju ostataka aminokiselina u elongacione peptidne lance.

Uopšteno, tigeciklin se smatra bakteriostatikom. U četiri puta većoj koncentraciji od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), primećena je 2-log redukcija broja kolonija kod primene tigeciklina protiv *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

Mehanizam rezistencije

Tigeciklin može da savlada dva glavna mehanizma za stvaranje rezistencije kod tetraciklina, ribozomalnu zaštitu i efluks. Pokazano je da postoji ukrštena rezistencija između tigeciklina i minociklin-rezistentnih izolata familije *Enterobacteriaceae* zbog efluks pumpi prisutnih kod rezistencije na više lekova (*engl. multi-drug resistance*, MDR). Ne postoji ciljno utemeljena ukrštena rezistencija između tigeciklina i većine grupa antibiotika.

Tigeciklin je osetljiv na hromozomski kodirane efluks pumpe za više lekova koju poseduju bakterije familije *Proteae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeni iz familije *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. i *Morganella* spp.) su manje osetljivi na terapiju tigeciklinom u odnosu na druge članove familije *Enterobacteriaceae*. Smanjena osetljivost kod obe grupe se pripisuje pojačanoj ekspresiji nespecifične AcrAB efluks pumpe za više lekova. Smanjena osetljivost kod *Acinetobacter baumannii* se pripisuje pojačanoj ekspresiji AdeABC efluks pumpe.

Granične vrednosti

Granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ustanovljene od "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) su sledeće:

Staphylococcus spp. S ≤ 0,5 mg/L i R > 0,5 mg/L

Streptococcus spp. osim *S. pneumoniae* S ≤ 0,25 mg/L i R > 0,5 mg/L

Enterococcus spp. S ≤ 0,25 mg/L i R > 0,5 mg/L

Enterobacteriaceae S ≤ 1^(*) mg/L i R > 2 mg/L

(*) Tigeciklin je imao smanjenu *in vitro* aktivnost protiv *Proteus*, *Providencia*, i *Morganella spp.*

Za anaerobne bakterije postoji klinički dokaz o efikasnosti u polimikrobnim intraabdominalnim infekcijama, ali ne postoji korelacija između MIK vrednosti, FK/FD podataka i kliničkog ishoda. Iz tog razloga nisu poznate granične vrednosti osetljivosti. Treba napomenuti da su MIK raspodele za organizme iz rodova *Bacteroides* i *Clostridium* široke i mogu uključivati vrednosti od preko 2 mg/L tigeciklina.

Postoje ograničeni podaci o kliničkoj efikasnosti tigeciklina protiv enterokoka. Ipak, u kliničkim ispitivanjima se pokazalo da polimikrobne intraabdominalne infekcije reaguju na terapiju tigeciklinom.

Osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može geografski i vremenom varirati kod određenih vrsta, pa je poželjna lokalna informacija o rezistenciji, naročito prilikom lečenja teških infekcija. Po potrebi treba potražiti mišljenje eksperta, kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist leka pod znakom pitanja u najmanje nekoliko tipova infekcija.

Patogen

Česte osetljive vrste

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus spp.†

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

*Streptococcus agalactiae**

Streptococcus anginosus group* (uključujući *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)

*Streptococcus pyogenes**

Grupa *Viridans streptococci*

Gram-negativni aerobi

*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

*Escherichia coli**

*Klebsiella oxytoca**

Anaerobi

Clostridium perfringens†

Peptostreptococcus spp.†

Prevotella spp.

Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem

Gram-negativni aerobi

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae *
Klebsiella pneumoniae *
Morganella morganii
Proteus spp.
Providencia spp.
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia



Anaerobi

Bacteroides fragilis group†

Prirodno rezistentni organizmi

Gram-negativni aerobi

Pseudomonas aeruginosa

* označava vrste za koje se smatra da im je aktivnost dovoljno pokazana u kliničkim ispitivanjima
 † videti odeljak 5.1, Granične vrednosti

Elektrofiziologija srca

Primena pojedinačne doze tigeciklina od 50 mg ili 200 mg intravenski nije imala značajan uticaj na QTc interval u randomizovanom, placebo i aktivnim lekom kontrolisanom ukrštenom ispitivanju QTc intervala koje je sprovedeno na 46 zdravih ispitanika u četiri grupe.

Pedijatrijska populacija

U otvorenoj studiji, sa postupnim povećanjem višestrukih doza, 39 dece uzrasta od 8 do 11 godina sa cIAI ili cSSTI, primalo je tigeciklin (0,75; 1 ili 1,25 mg/kg). Svi pacijenti su primali tigeciklin intravenski najmanje 3 uzastopna dana do najviše 14 uzastopnih dana, sa opcijom prelaska na oralni antibiotik četvrtog dana ili posle 4 dana.

Klinički ishod je procenjivan između 10 i 21 dana nakon primene poslednje terapijske doze. Prikaz kliničkih odgovora u modifikovanim rezultatima populacije svih pacijenata uključenih u kliničko ispitivanje (engl. *modified intent-to-treat - mITT*) je dat u sledećoj tabeli.

Klinički ishod, mITT populacija			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikacija	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Ukupno	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Podatke o efikasnosti koji su navedeni u tabeli gore treba uzeti u razmatranje sa oprezom jer je u ovom ispitivanju bila dopuštena istovremena upotreba više antibiotika. Uz to, mali broj pacijenata takođe treba uzeti u obzir.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Tigeciklin se primenjuje intravenski, pa mu je bioraspoloživost 100%.

Distribucija

U *in vitro* uslovima, tigeciklin se vezuje za proteine plazme od oko 71% do 89%, u koncentracijama posmatranim u kliničkim ispitivanjima (0,1 do 1,0 mikrogram/mL). Farmakokinetička ispitivanja na životinjama i ljudima su pokazala da se tigeciklin brzo distribuira u tkiva.

Primenom pojedinačne doze ili ponovljenim doziranjem ¹⁴C-tigeciklina kod pacova, radioaktivnost je bila dobro distribuirana u većinu tkiva, pri čemu je najveća ukupna izloženost primećena u koštanoj srži, pljuvačnim žlezdama, tiroidnoj žlezdi, slezini i bubrezima. Kod ljudi, u stanju ravnoteže, volumen distribucije tigeciklina se kretao od 500 do 700 L (7 do 9 L/kg), što pokazuje da se tigeciklin obimno distribuira izvan volumena plazme i koncentriše u tkivima.

Ne postoje podaci o tome da li tigeciklin prolazi hematoencefalnu barijeru kod ljudi.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima koja su koristila režim doziranja terapije od 100 mg, a zatim 50 mg na 12 sati, vrednost C_{max} tigeciklina u serumu u stanju ravnoteže je bila 866 ± 233 nanogram/mL kod infuzije od 30 minuta i 634 ± 97 nanogram/mL kod infuzije od 60 minuta. Vrednost PIK_{0-12h} u stanju ravnoteže je bila 2349 ± 850 nanogram x h/mL.

Biotransformacija

U proseku, procenjeno je da se manje od 20% tigeciklina metaboliše pre ekskrecije. Kod zdravih muških dobrovoljaca, prateći primenu ¹⁴C-tigeciklina, u urinu i fecesu je od ¹⁴C-označenog materijala nađen primarno tigeciklin u nepromenjenom obliku, ali su bili prisutni i glukuronid, N-acetil metabolit i epimer tigeciklina.

In vitro ispitivanja na humanim mikrozomima jetre pokazuju da tigeciklin kompetitivnom inhibicijom ne inhibira metabolizam posredovan bilo kojim od sledećih 6 izoformi citohroma P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Pored toga, tigeciklin nije pokazao NADPH-zavisnu inhibiciju CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A, što ukazuje na odsustvo mehanizma inhibicije ovih CYP enzima.

Eliminacija

Nakon primene ¹⁴C-tigeciklina, udeo od ukupne radioaktivne vrednosti u urinu i fecesu pokazuje da se 59% doze eliminiše putem žuči/fecesa, a 33% ekskretuje urinom. Dakle, primarni put eliminacije tigeciklina je putem žuči u nepromenjenom obliku. Glukuronidacija i renalna ekskrecija tigeciklina u nepromenjenom obliku predstavljaju sekundarni put eliminacije tigeciklina.

Ukupan klirens tigeciklina je 24 L/h, nakon intravenske infuzije. Renalni klirens predstavlja otprilike 13% od ukupnog klirensa. Tigeciklin pokazuje poliekspencijalnu eliminaciju iz seruma sa vrednošću terminalnog poluvremena eliminacije nakon ponovljenog doziranja od 42 sata, mada postoji velika interindividualna varijabilnost.

U *in vitro* studijama na Caco-2 ćelijama pokazano je da tigeciklin ne inhibira ulazak digoksina u ćeliju, ukazujući da tigeciklin nije inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Ovaj podatak iz *in vitro* studija u skladu je sa nedostatkom dejstva tigeciklina na klirens digoksina što je opisano u *in vivo* studijama interakcije lekova (videti odeljak 4.5).

Podaci *in vitro* studije na ćelijskoj liniji sa povećanom ekspresijom P-glikoproteina ukazuju da je tigeciklin supstrat P-glikoproteina. Mogući uticaj P-gp posredovanog transporta na dispoziciju tigeciklina *in vivo* nije poznat. Istovremena primena sa inhibitorima P-glikoproteina (npr. ketokonazol ili ciklosporin) ili induktorima P-glikoproteina (npr. rifampicin) može uticati na farmakokinetiku tigeciklina.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Dispozicija tigeciklina nakon pojedinačne doze nije promenjena kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Ipak, sistemski klirens tigeciklina je smanjen za 25 % odnosno 55 %, a poluvreme eliminacije

tigeciklina je produženo za 13% odnosno 43% kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh B i C*), respektivno (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Dispozicija pojedinačne doze tigeciklina nije promenjena kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min, n = 6). Kod ozbiljnih oštećenja funkcije bubrega, vrednost PIK je bila 30% veća u odnosu na ispitanike sa normalnom renalnom funkcijom (videti odeljak 4.2).

Stariji pacijenti

Nisu primećene razlike u farmakokinetici između zdravih starijih ispitanika i mlađih ispitanika (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tigeciklina je ispitivana u dve studije. Prva studija je uključivala decu uzrasta 8 - 16 godina (n = 24) koja su primila jednu dozu tigeciklina (0,5; 1 ili 2 mg/kg do maksimalne doze od 50 mg, 100 mg odnosno 150 mg) intravenski tokom 30 minuta. Druga studija je uključivala decu uzrasta 8 do 11 godina koja su primala višestruke doze tigeciklina (0,75; 1 ili 1,25 mg/kg do maksimalne doze od 50 mg) na svakih 12 časova intravenski tokom 30 minuta. Udarne doza nije primenjivana u ovoj studiji. Farmakokinetički parametri su predstavljeni u tabeli ispod.

Standardizovane doze tigeciklina na srednju vrednost 1 mg/kg ± SD, C_{max} i PIK kod dece			
Uzrast (godine)	N	C _{max} (nanogram/mL)	PIK (nanogram x h/mL)*
Pojedinačna doza			
8 - 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Višestruka doza			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

* PIK_{0-∞} za pojedinačnu dozu, PIK_{0-12h} za višestruke doze

Ciljna vrednost PIK_{0-12h} kod odraslih nakon preporučene udarne doze od 100 mg, a zatim 50 mg na svakih 12 sati je iznosila približno 2500 nanogram x h/mL.

Populaciona farmakokinetička analiza u oba ispitivanja utvrdila je da je telesna masa kovarijanta klirensa tigeciklina kod dece uzrasta 8 godina i starijih. Režim doziranja od 1,2 mg/kg tigeciklina svakih 12 sati (do maksimalne doze od 50 mg svakih 12 sati) za decu uzrasta od 8 do <12 godina i od 50 mg svakih 12 sati za adolescente uzrasta od 12 do <18 godina najverovatnije će dovesti do izloženosti koja je uporediva sa onom koja je uočena kod odraslih koji su lečeni u skladu sa odobrenim doznim režimom.

U ovim ispitivanjima kod nekoliko dece primećena je veća vrednost C_{max} nego kod odraslih pacijenata. Posledično, zbog toga je potrebno obratiti pažnju na brzinu infuzije tigeciklina kod dece i odraslih.

Pol

Ne postoje klinički značajne razlike u klirensu tigeciklina između muškaraca i žena. Procenjeno je da je vrednost PIK 20% veća kod žena nego kod muškaraca.

Rasa

Nije bilo razlika u klirensu tigeciklina kod različitih rasa ljudi.

Telesna masa

Klirens, klirens normalizovan prema telesnoj masi i vrednost PIK nisu se znatno razlikovali kod pacijenata sa različitim telesnom masom, uključujući i one čija je telesna masa bila ≥ 125 kg. Vrednost PIK je bila 24% manja kod pacijenata telesne mase ≥ 125 kg. Ne postoje podaci za pacijente čija je telesna masa 140 kg i više.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenog doziranja na pacovima i psima, primećene su limfoidna deplecija/atrofija limfnih čvorova, slezine i timusa, smanjenje broja eritrocita, retikulocita, leukocita i trombocita, u kombinaciji sa smanjenjem broja ćelija koštane srži i nepovoljnim renalnim i gastrointestinalnim efektima kod primene tigeciklina u dozama 8 i 10 puta većim od dnevne doze koja se primenjuje kod ljudi, bazirane na vrednostima PIK kod pacova, odnosno pasa. Ove promene su se pokazale kao reverzibilne nakon dve nedelje doziranja.

Promena boje kostiju, primećena kod pacova, nije bila reverzibilna nakon dve nedelje doziranja.

Rezultati testiranja na životinjama pokazuju da tigeciklin prolazi placentu i da je nađen u tkivu fetusa. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti tigeciklina primećeni su smanjena telesna masa fetusa kod pacova i kunića (zajedno sa kašnjenjem u okoštavanju) i gubitak fetusa kod kunića. Tigeciklin nije bio teratogen kod pacova i kunića. Tigeciklin nije uticao na parenje i plodnost pacova koji su bili izloženi do 4,7 puta većoj dnevnoj dozi od onih koje se primenjuju kod ljudi na osnovu vrednosti PIK. Kod ženki pacova nisu zabeleženi efekti na jajnike i estrusni ciklus ispitivanih životinja, povezani sa aktivnom supstancom, pri izloženosti do 4,7 puta većim dnevnim dozama od onih koje se primenjuju kod ljudi na osnovu PIK.

Rezultati ispitivanja na životinjama u kojima je korišćen ¹⁴C-obeleženi tigeciklin pokazuju da se tigeciklin lako izlučuje u mleko kod pacova u periodu laktacije. U skladu sa ograničenom oralnom bioraspoloživostu tigeciklina, postoji malo ili uopšte nema sistemskog delovanja tigeciklina kod štenadi, kao rezultat ekspozicije kroz majčino mleko.

Doživotna ispitivanja na životinjama, sa ciljem procene karcinogenog potencijala tigeciklina, nisu izvedena, ali su kratkotrajna ispitivanja genotoksičnosti tigeciklina bila negativna.

Kod bolus intravenske primene tigeciklina javljao se histaminski odgovor u ispitivanjima na životinjama. Ovi efekti su ispitivani u dozama 14 i 3 puta većim od dnevne doze koja se primenjuje kod ljudi, bazirane na vrednostima PIK-ova kod pacova, odnosno pasa.

Nisu zabeleženi dokazi o fotosenzitivnosti kod pacova koji su primali tigeciklin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
hlorovodonična kiselina;
natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti).

6.2. Inkompatibilnost

Sledeće aktivne supstance ne treba primenjivati istovremeno pomoću istog Y-infuzionog seta sa tigeciklinom: amfotericin B, amfotericin B lipidni kompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol i intravenske rastvore koji mogu da povećaju pH iznad 7.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Dve (2) godine.

Rekonstituisan i razblažen rastvor tigeciklina u kesi za infuziju ili drugom odgovarajućem kontejneru za infuziju (npr. staklena boca) treba odmah upotrebiti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zapremine 5 mL, sa sivim hlorbutil gumenim čepom i aluminijumskim prstenom sa narandžastim polipropilenskim *snap – off* zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 bočica sa praškom za rastvor za infuziju (ukupno 10 bočica, 10 x 50 mg) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Prašak treba rekonstituisati sa 5,3 mL rastvora za infuziju natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), 50 mg/mL (5%) rastvora za infuziju glukoze ili laktatnim Ringerovim rastvorom za infuziju da bi se postigla koncentracija od 10 mg/mL tige ciklina. Bočicu treba pažljivo okretati u krug dok se lek ne rastvori. Zatim, 5 mL rekonstituisanog rastvora treba odmah prebaciti u kesu za intravensku infuziju od 100 mL ili u drugi odgovarajući kontejner za infuziju (npr. staklenu bocu).

Za dozu od 100 mg, rastvore dobijene rastvaranjem praška iz dve bočice odmah prebaciti iz bočica u kesu za intravensku infuziju od 100 mL ili drugi odgovarajući kontejner za infuziju (npr. staklenu bocu). Napomena: bočica sadrži 6% rastvora više. Prema tome, 5 mL rekonstituisanog rastvora ekvivalentno je sa 50 mg aktivne supstance. Rekonstituisan rastvor treba da bude žute do narandžaste boje, ukoliko nije, rastvor treba baciti. Pre primene, parenteralne preparate treba ispitati vizuelno, zbog mehaničkih nečistoća i promene boje (npr. zelena ili crna).

Tige ciklin treba primeniti intravenski pomoću zasebnog infuzionog seta ili pomoću Y-infuzionog seta. Ukoliko se ista intravenska linija koristi za uzastopnu infuziju više aktivnih supstanci, treba je isprati pre i nakon infuzije tige ciklina ili sa 9 mg/mL (0,9%) rastvora za infuziju natrijum-hlorida ili sa 50 mg/mL (5%) rastvora za infuziju glukoze. Infuzioni rastvor treba pripremiti sa infuzionim rastvorom koji je kompatibilan sa tige ciklinom i drugim lekom (lekovima) koji se primenjuju kroz zajedničku i.v. liniju (videti odeljak 6.2).

Ovaj lek je namenjen za jednokratnu upotrebu. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Kompatibilni intravenski rastvori su: natrijum-hlorid 9 mg/mL (0,9%) rastvor za infuziju, glukoza 50 mg/mL (5%) rastvor za infuziju i laktatni Ringerov rastvor za infuziju.

Kada se primenjuje Y-infuzioni set, kompatibilnost tige ciklina razblaženog sa 0,9% rastvorom za infuziju natrijum-hlorida dokazana je sa sledećim lekovima ili rastvorima za razblaživanje: amikacin, dobutamin, dopamin-hidrochlorid, gentamicin, haloperidol, laktatni Ringerov rastvor, lidokain-hidrochlorid, metoklopramid, morfin, norepinefrin, piperacilin/tazobaktam (EDTA formulacija), kalijum-hlorid, propofol, ranitidin-hidrochlorid, teofilin i tobramicin.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjiog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00431-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.06.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.