

1. NAZIV LIJEKA

Tigeciklin AptaPharma 50 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica Tigeciklina AptaPharma od 10 ml sadrži 50 mg tigeciklina. Nakon rekonstitucije, 1 ml sadrži 10 mg tigeciklina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Narančasti liofilizirani prašak.

Rekonstituirana otopina je narančaste boje.

Otopina ima pH u rasponu 5,0 - 6,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tigeciklin AptaPharma je indiciran u odraslih i u djece starije od osam godina za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (engl. *complicated skin and soft tissue infections*, cSSTI), isključujući infekcije dijabetičkog stopala (vidjeti dio 4.4);
- komplicirane intraabdominalne infekcije (engl. *complicated intra-abdominal infections*, cIAI).

Tigeciklin AptaPharma se može primjenjivati samo u situacijama kada alternativni antibiotici nisu prikladni (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o ispravnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je početna doza od 100 mg, nakon čega slijedi 50 mg svakih 12 sati tijekom 5 do 14 dana.

Djeca i adolescenti (od 8 do 17 godina)

Djeca u dobi od 8 do < 12 godina: 1,2 mg/kg tigeciklina svakih 12 sati intravenozno do maksimalne doze od 50 mg svakih 12 sati tijekom 5 do 14 dana.

Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina: 50 mg tigeciklina svakih 12 sati tijekom 5 do 14 dana.

Trajanje terapije ovisi o težini, mjestu infekcije te o kliničkom odgovoru bolesnika.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema potrebe za prilagodbom doze u bolesnika s blagim do umjereno teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A i Child Pugh B).

U bolesnika (uključujući i pedijatrijske bolesnike) s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C), potrebno je smanjiti dozu tigeciklina za 50 %. Doza u odraslih bolesnika treba se smanjiti na 25 mg svakih 12 sati nakon udarne doze od 100 mg. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C) treba liječiti oprezno i kontrolirati s obzirom na terapijski odgovor (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika koji su na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tigeciklina u djece mlađe od 8 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Tigeciklin AptaPharma se ne smije primjenjivati u djece ispod 8 godina starosti zbog promjene boje zubi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Tigeciklin se primjenjuje isključivo kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 60 minuta (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6). Tigeciklin treba po mogućnosti primjenjivati u infuziji trajanja 60 minuta u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji su preosjetljivi na tetraciklinsku skupinu antibiotika mogu biti preosjetljivi i na tigeciklin.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U kliničkim ispitivanjima s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva (cSSTI), kompliciranim intraabdominalnim infekcijama (cIAI), infekcijama dijabetičkog stopala, bolničkom pneumonijom i ispitivanjima rezistentnih patogena, opažena je brojčano veća stopa smrtnosti među bolesnicima koji su primali tigeciklin u odnosu na one koji su primali usporedni lijek. Uzrok ovih nalaza ostaje nepoznat, no ne može se isključiti slabija djelotvornost i sigurnost primjene u odnosu na ispitivane usporedne lijekove.

Superinfekcije

U kliničkim ispitivanjima provedenima na bolesnicima s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom (cIAI), poremećeno zacjeljivanje kirurških rana povezano je sa superinfekcijom. Bolesnika u kojeg je prisutno poremećeno zacjeljivanje potrebno je često kontrolirati kako bi se uočila superinfekcija (vidjeti dio 4.8).

Čini se da su bolesnici koji razviju superinfekcije, osobito bolničku pneumoniju, povezani sa slabijim ishodima. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati s obzirom na razvoj superinfekcije. Ako se ustanovi žarište infekcije različito od komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI) ili komplicirane

intraabdominalne infekcije (cIAI) nakon uvođenja liječenja tigeciklinom, potrebno je razmotriti uvođenje alternativnog antibakterijskog liječenja koje se pokazalo djelotvorno u liječenju specifičnog tipa prisutne infekcije (ili više njih).

Anafilaksija

Pri primjeni tigeciklina prijavljene su anafilaksija/anafilaktoidne reakcije, potencijalno opasne po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Zatajenje jetre

U bolesnika koji su liječeni tigeciklinom prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre pretežno kolestatskog tipa, uključujući neke slučajeve zatajenja jetre sa smrtnim ishodom. Iako se zatajenje jetre može javiti u bolesnika liječenih tigeciklinom zbog drugih osnovnih bolesti ili istovremene primjene drugih lijekova, potrebno je razmotriti mogući doprinos tigeciklina (vidjeti dio 4.8).

Tetraciklinski antibiotici

Glicilciklinska skupina antibiotika strukturno je slična tetraciklinskoj skupini antibiotika. Tigeciklin može imati slične nuspojave slične tetraciklinskoj skupini antibiotika. Takve reakcije uključuju fotosenzibilnost, pseudotumor velikog mozga, pankreatitis te antianabolički učinak koji dovodi do porasta dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN), azotemije, acidoze i hiperfosfatemije (vidjeti dio 4.8).

Pankreatitis

Uz liječenje tigeciklinom može se razviti akutni pankreatitis, koji može biti ozbiljan (učestalost: manje često) (vidjeti dio 4.8). Potrebno je uzeti u obzir dijagnozu akutnog pankreatitisa u bolesnika koji primaju tigeciklin, a koji razvijaju kliničke simptome, znakove ili laboratorijske poremećaje koji upućuju na akutni pankreatitis. Većina prijavljenih slučajeva razvila se nakon najmanje jednog tjedna liječenja. Slučajevi su prijavljeni u bolesnika bez poznatog čimbenika rizika za pankreatitis. Bolesnici se obično oporave nakon prekida terapije tigeciklinom. U slučajevima sumnje na razvijeni pankreatitis treba uzeti u obzir prekid terapije s tigeciklinom.

Koagulopatija

Tigeciklin može produljiti kako protrombinsko vrijeme (PV), tako i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV). Osim toga, kod primjene tigeciklina prijavljena je hipofibrinogenemija. Stoga je potrebno prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja tigeciklinom pratiti parametre koagulacije krvi poput protrombinskog vremena ili nekog drugog prikladnog koagulacijskog testa, uključujući mjerenje razine fibrinogena u krvi. Preporučuje se poseban oprez u ozbiljno oboljelih bolesnika i u bolesnika koji uzimaju i antikoagulanse (vidjeti dio 4.5).

Osnovne bolesti

Iskustvo s primjenom tigeciklina u liječenju infekcija u bolesnika s teškim osnovnim bolestima je ograničeno.

U kliničkim ispitivanjima s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva (cSSTI), najčešći oblik infekcije u bolesnika koji su liječeni tigeciklinom bio je celulitis (58,6 %), a potom slijede veliki apscesi (24,9 %). U ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s teškom osnovnom bolešću, poput onih koji su imunokompromitirani, zatim bolesnici s infekcijama dekubitalnog ulkusa ili bolesnici s infekcijom koja je zahtijevala više od 14 dana liječenja (primjerice, nekrotizirajući fasciitis). Uključen je ograničen broj bolesnika s istovremeno prisutnim bolestima poput šećerne bolesti (25,80 %),

periferne vaskularne bolesti (10,4 %), ovisnika o intravenskim tvarima (4,0 %) te HIV-pozitivnom infekcijom (1,2 %). Također postoji samo ograničeno iskustvo u liječenju bolesnika s istovremenom bakterijemijom (3,4 %). Stoga je potreban oprez prilikom liječenja ovih bolesnika. Rezultati velikog ispitivanja u bolesnika s infekcijom dijabetičkog stopala pokazali su da je tigeciklin bio manje učinkovit od terapije s kojom je uspoređivan, zbog toga se tigeciklin ne preporučuje za primjenu kod takvih bolesnika (vidjeti dio 4.1).

U kliničkim ispitivanjima s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama (cIAI), najčešći oblik infekcije u bolesnika koji su liječeni tigeciklinom bio je komplicirani apendicitis (50,3 %), a potom slijede ostale rjeđe prijavljene dijagnoze poput kompliciranog kolecistitisa (9,6 %), perforacije crijeva (9,6 %), intraabdominalnog apscesa (8,7 %), perforacije želučanog ili duodenalnog ulkusa (8,3 %), peritonitis (6,2 %) i komplicirani divertikulitis (6,0 %). Među ovim bolesnicima, 77,8 % je imalo kirurški verificirani peritonitis. Uključen je ograničen broj bolesnika s teškom osnovnom bolešću, poput imunokompromitiranih bolesnika, bolesnika s APACHE II bodovima > 15 (3,3 %) ili kirurški verificiranim višestrukim intraabdominalnim apscesima (11,4 %). Također postoji ograničeno iskustvo u liječenju bolesnika s istovremenom bakterijemijom (5,6 %). Stoga je potreban oprez prilikom liječenja ovih bolesnika.

Nužan je oprez prilikom primjene kombinacije antibiotika u svim slučajevima u kojima se tigeciklin daje teškim bolesnicima sa cIAI-ovima, koje su posljedica klinički verificirane perforacije crijeva ili bolesnicima s početnom sepsom ili septičkim šokom (vidjeti dio 4.8).

Djelovanje kolestaze na farmakokinetiku tigeciklina nije u cijelosti utvrđeno. Izlučivanje putem žuči odgovorno je za oko 50 % ukupnog izlučivanja tigeciklina. Stoga su potrebne česte kontrole u bolesnika sa simptomima i znakovima kolestaze.

Kod gotovo svih antibakterijskih lijekova opisan je pseudomembranozni kolitis, koji prema težini može varirati od blagog do opasnog po život. Stoga je ovu dijagnozu nužno uzeti u obzir u bolesnika koji se javljaju zbog proljeva tijekom ili neposredno nakon primjene bilo kojeg antibakterijskog lijeka (vidjeti dio 4.8).

Primjena tigeciklina može dovesti do pretjeranog rasta mikroorganizama koji nisu osjetljivi na ovaj lijek, uključujući gljivice. Bolesnike je za vrijeme terapije potrebno pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Rezultati ispitivanja tigeciklina na štakorima pokazali su promjenu boje kostiju. Tigeciklin može biti povezan s trajnom promjenom boje zuba kod ljudi, ukoliko se primjenjuje u razdoblju razvoja zuba (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Kliničko iskustvo s upotrebom tigeciklina za liječenje infekcija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina i starijih vrlo je ograničeno (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Posljedično, primjenu kod djece treba ograničiti na kliničke situacije u kojima nema dostupne alternativne antibakterijske terapije.

Mučnina i povraćanje vrlo su česte nuspojave u djece i odraslih (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pripaziti na moguću dehidraciju. Tigeciklin treba po mogućnosti primjenjivati u infuziji trajanja 60 minuta u pedijatrijskih bolesnika.

Bol u abdomenu često je prijavljivana u djece i u odraslih. Bol u abdomenu može indicirati pankreatitis. Ako dođe do pankreatitisa, liječenje tigeciklinom mora se prekinuti.

Testovi funkcije jetre, koagulacijski parametri, hematološki parametri, amilaza i lipaza trebaju se pratiti prije početka liječenja tigeciklinom i redovito tijekom trajanja liječenja.

Tigeciklin Aptapharma se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 8 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti u toj dobnoj skupini i zato što tigeciklin može biti povezan s trajnom promjenom boje zuba (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Istovremena primjena tigeciklina i varfarina (jednokratna doza od 25 mg) kod zdravih ispitanika dovela je do smanjenja klirensa R-varfarina za 40 %, a S-varfarina za 23 % te porasta AUC-a R-varfarina za 68 % odnosno S-varfarina za 29 %. Mehanizam ove interakcije još nije razjašnjen. Dostupni podaci ne upućuju na to da bi ova interakcija mogla dovesti do značajnih promjena INR-a. Međutim, budući da tigeciklin može produžiti kako protrombinsko vrijeme (PV), tako i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), potrebna je česta kontrola relevantnih koagulacijskih testova u slučaju istovremene primjene tigeciklina i antikoagulansa (vidjeti dio 4.4). Varfarin nije utjecao na farmakokinetički profil tigeciklina.

Metabolizam tigeciklina nije opsežan. Stoga se ne očekuje značajniji utjecaj djelatnih tvari koje inhibiraju ili induciraju aktivnost izoenzima CYP450 na klirens tigeciklina. *In vitro*, Tigeciklin nije niti kompetitivni niti ireverzibilni inhibitor enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

Tigeciklin primijenjen u zdravih odraslih ispitanika u preporučenoj dozi nije utjecao na brzinu ili opseg apsorpcije ili klirens digoksina (0,5 mg, te potom 0,25 mg dnevno). Digoksin nije utjecao na farmakokinetički profil tigeciklina. Stoga nije potrebna prilagodba doze u slučaju istovremene primjene tigeciklina i digoksina.

Istovremena primjena antibiotika s peroralnim kontraceptivima može umanjiti djelotvornost peroralnih kontraceptiva.

Istodobna primjena tigeciklina i inhibitora kalcineurina, kao što su takrolimus ili ciklosporin, može dovesti do povećanja najnižih koncentracija inhibitora kalcineurina u serumu. Stoga je potrebno pratiti koncentracije inhibitora kalcineurina u serumu tijekom liječenja tigeciklinom kako bi se izbjegla toksičnost lijeka.

Na temelju *in vitro* studija tigeciklin je P-gp supstrat. Istovremena primjena P-gp inhibitora (npr. ketokonazola ili ciklosporina) ili P-gp induktora (npr. rifampicina) može imati utjecaj na farmakokinetički učinak tigeciklina (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tigeciklina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Kao što je poznato za tetraciklinsku skupinu antibiotika, i tigeciklin može prouzročiti trajna oštećenja zuba (promjena boje i oštećenje cakline), usporiti proces osifikacije kod fetusa koji su bili *in utero* izloženi tijekom druge polovice trudnoće, kao i u djece mlađe od osam godina uslijed nakupljanja u tkivima s velikom razgradnjom kalcija i stvaranja kompleksa kelata kalcija (vidjeti dio 4.4). Tigeciklin se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje tigeciklinom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tigeciklin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja pokazuju da se tigeciklin/metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčce/dojenčce. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti

liječenje/suzdržati se od liječenja tigeciklinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu ispitani učinci tigeciklina na plodnost ljudi. Neklinička ispitivanja provedena s tigeciklinom u štakora ne ukazuju na štetne učinke s obzirom na plodnost ili sposobnost reprodukcije. U ženki štakora nije bilo s djelatnom tvari povezanih učinaka na jajnike niti spolne cikluse pri izloženosti dozama do 4,7 puta većima od dnevne doze za ljude na temelju AUC-a (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Može se javiti omaglica, koja može utjecati na upravljanje vozilima i rad sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni broj bolesnika s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva i kompliciranim intraabdominalnim infekcijama liječenih tigeciklinom u kliničkim ispitivanjima faze 3 i 4 iznosio je 2393.

U kliničkim ispitivanjima najčešće nuspojave povezane s lijekom bile su reverzibilna mučnina (21 %) i povraćanje (13 %), koje su se obično javljale rano (1. - 2. dan liječenja) i općenito su bile blage do umjereno teške.

Niže su tablično prikazane nuspojave zabilježene uz primjenu tigeciklina u kliničkim ispitivanjima i prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		sepsa/septički šok, pneumonija, absces, infekcije			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), produženo protrombinsko vrijeme (PV)	trombocitopenija, povećan međunarodni normalizirani omjer (INR)	hipofibrinogenemija	
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktičke/ anafilaktoidne reakcije* (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

Poremećaji metabolizma i prehrane		hipoglikemija, hipoproteinemija			
Poremećaji živčanog sustava		omaglica			
Krvožilni poremećaji		flebitis	tromboflebitis		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje, proljev	bol u trbuhu, dispepsija, anoreksija	akutni pankreatitis (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji jetre i žuči		povišena razina aspartat aminotransferaze (AST) u serumu, povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) u serumu, hiperbilirubinemija	žutica, ozljeda jetre, uglavnom kolestatska		zatajenje jetre* (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip			teške kožne reakcije, uključujući StevensJohnsonov sindrom*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		poremećeno zacjeljivanje, reakcija na mjestu injiciranja, glavobolja	upala na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, flebitis na mjestu injiciranja		
Pretrage		povećana razina amilaze u serumu, povećana razina dušika u krvi (BUN)			
*Nuspojava identificirana nakon stavljanja lijeka u promet					

Opis odabranih nuspojava

Učinak skupine antibiotika

Pseudomembranozni kolitis koji može varirati po težini od blagog do opasnog po život (vidjeti dio 4.4).

Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama, uključujući gljivice (vidjeti dio 4.4).

Učinak tetraciklinske skupine

Glicilciklinska skupina antibiotika je strukturno slična tetraciklinskoj skupini antibiotika. Nuspojave tetraciklinske skupine mogu uključivati fotosenzibilnost, pseudotumor velikog mozga, pankreatitis i antianaboličko djelovanje koje vodi do povišenog BUN-a, azotemije, acidoze i hiperfosfatemije

(vidjeti dio 4.4).

Ako se tigeciklin primjenjuje tijekom razdoblja razvoja zubi njegovo djelovanje može biti povezano s trajnom promjenom boje zubi (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima faze 3 i 4 kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva i kompliciranih intraabdominalnih infekcija, ozbiljne nuspojave povezane s infekcijom bile su češće zabilježene u ispitanika koji su primali tigeciklin (7,1 %) u odnosu na bolesnike koji su primali usporedne lijekove (5,3 %). Opažena je značajna razlika u sepsi/septičkom šoku s tigeciklinom (2,2 %) u odnosu na usporedne lijekove (1,1 %).

Poremećaji AST-a i ALT-a u bolesnika koji su primali tigeciklin češće su zabilježeni u razdoblju nakon terapije za razliku od bolesnika koji su primali usporedni lijek kod kojih su bili češći za vrijeme terapije.

U svim ispitivanjima faze 3 i 4 (kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva i kompliciranih intraabdominalnih infekcija), smrt je nastupila u 2,4 % (54/2216) bolesnika koji su primali tigeciklin i 1,7 % (37/2206) bolesnika koji su primali aktivne usporedne lijekove.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su vrlo ograničeni podaci iz dva farmakokinetička ispitivanja (vidjeti dio 5.2). U tim ispitivanjima nisu opažena nova ili neočekivana pitanja u vezi sa sigurnošću primjene tigeciklina.

U otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju s jednom postupno rastućom dozom, sigurnost tigeciklina ispitivana je u 25 djece u dobi od 8 do 16 godina koja su se nedavno oporavila od infekcija. Profil štetnog djelovanja tigeciklina u tih 25 ispitanika općenito je bio dosljedan profilu odraslih.

Sigurnost tigeciklina također je ispitivana u otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju s više postupno rastućih doza u 58 djece u dobi od 8 do 11 godina s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva (n=15), kompliciranim intraabdominalnim infekcijama (n=24) ili upalom pluća zadobivenom u socijalnim kontaktima (n=19). Profil nuspojava tigeciklina u tih 58 ispitanika općenito je bio dosljedan profilu odraslih, uz mučninu (48,3 %), povraćanje (46,6 %) i povećane lipaze u serumu (6,9 %) kao iznimke koje su učestalije primijećene u djece nego u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni specifični podaci o liječenju predoziranja. Intravenska primjena tigeciklina u zdravih dobrovoljaca u jednokratnoj dozi od 300 mg tijekom 60 minuta dovela je do povećane incidencije mučnine i povraćanja. Hemodijalizom se ne uklanjaju značajne količine tigeciklina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, tetraciklini, ATK oznaka: J01AA12.

Mehanizam djelovanja

Tigeciklin, glicilciklinski antibiotik, inhibira translaciju proteina u bakterijama tako što se veže na ribosomsku podjedinicu 30S i blokira ulazak molekula amino-acil-tRNA na mjesto A na ribosomu. Na taj se način sprječava ugradnja ostataka aminokiselina u peptidne lance koji se produljuju.

Općenito se tigeciklin smatra bakteriostatskim antibiotikom. Pri koncentraciji 4 puta većoj od minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) tigeciklina, opaženo je smanjenje za 2-log broja kolonija *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

Mehanizam rezistencije

Tigeciklin može nadvladati dva glavna mehanizma rezistencije kod tetraciklina, ribosomsku zaštitu i efluks. Pokazalo se da kod *Enterobacterales* postoji križna rezistencija u izolata rezistentnih na tigeciklin i minociklin zbog efluks-pumpi rezistencije na više lijekova (engl. *multi-drug resistance*, MDR). Ne postoji ciljno utemeljena križna rezistencija između tigeciklina i većine skupina antibiotika.

Tigeciklin je osjetljiv na kromosomski kodirane efluks pumpe za više lijekova u *Proteeae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Uzročnici iz obitelji *Proteeae* (*Proteus spp.*, *Providencia spp.* i *Morganella spp.*) općenito su manje osjetljivi na tigeciklin od ostalih članova skupine *Enterobacterales*. Smanjena osjetljivost u obje se skupine pripisuje pretjeranoj ekspresiji nespecifične AcrAB efluks pumpe za više lijekova. Smanjena osjetljivost bakterije *Acinetobacter baumannii* pripisuje se pretjeranoj ekspresiji AdeABC efluks pumpe.

Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima

U *in vitro* ispitivanjima rijetko je opažen antagonizam između tigeciklina i ostalih često primjenjivanih skupina antibiotika.

Granične vrijednosti

Europska komisija za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) utvrdila je sljedeće granične vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK):

Granične vrijednosti prema EUCAST-u		
Patogen	Granična vrijednost minimalne inhibitorne koncentracije (mg/l)	
	≤S (osjetljiv (engl. <i>susceptible</i>))	>R (otporan (engl. <i>resistant</i>))
<i>Enterobacterales</i> : <i>Escherichia coli</i> i <i>Citrobacter koseri</i> . ^(†)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 0,25	> 0,25
Skupine A, B, C i G roda <i>Streptococcus</i>	≤ 0,125	> 0,125

^(†)Kod drugih članova skupine *Enterobacterales* aktivnost tigeciklina varira od nedovoljne za sojeve *Proteus spp.*, *Morganella morganii* i *Providencia spp.* do varijabilne za ostale vrste.

Za anaerobne bakterije postoje klinički dokazi o djelotvornosti kod polimikrobnih intraabdominalnih infekcija, ali nema korelacije između vrijednosti MIK-a, podataka o PK/PD i kliničkog ishoda. Stoga

nije moguće navesti graničnu vrijednost osjetljivosti. Treba napomenuti da je distribucija MIK-a za organizme rodova *Bacteroides* i *Clostridioides* široka i može uključivati vrijednosti veće od 2 mg/l tigeciklina.

Iskustvo s kliničkom djelotvornošću tigeciklina na enterokoke je ograničeno. Međutim, u kliničkim je ispitivanjima dokazano da polimikrobne intraabdominalne infekcije odgovaraju na liječenje tigeciklinom.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine vrste može se razlikovati s obzirom na zemljopisni položaj i vrijeme, te su stoga poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebice ukoliko se radi o liječenju teških infekcija. Po potrebi je nužno potražiti savjet stručnjaka u slučaju da je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist od lijeka barem kod jednog tipa infekcija upitna.

Uzročnik
Često osjetljive vrste
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus</i> spp. † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> skupina* (uključuje <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> i <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Skupina viridans streptokoka
<u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp. † <i>Prevotella</i> spp.
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> skupina †
Prirodno rezistentni organizmi
<u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp.

Serratia marcescens
Pseudomonas aeruginosa

*označava vrstu za koju se smatra da je aktivnost zadovoljavajuće dokazana u kliničkim ispitivanjima.
† vidjeti gore dio 5.1, *Granične vrijednosti*.

Elektrofiziologija srca

U randomiziranom, placebo i aktivnim lijekom kontroliranom, temeljitom ispitivanju QTc-interval, s četiri skupine ispitanika i križnom zamjenom skupina, provedenom u 46 zdravih ispitanika, jednokratna intravenska doza tigeciklina od 50 mg ili 200 mg nije imala značajni učinak na QTc interval.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom ispitivanju s više postupno rastućih doza, 39 djece u dobi od 8 do 11 godina s cIAI-om ili cSSTI-om dobili su tigeciklin (0,75, 1 ili 1,25 mg/kg). Svi bolesnici primili su tigeciklin u venu najmanje 3 uzastopna dana do najviše 14 uzastopnih dana, uz opciju prelaska na oralni antibiotik četvrtog dana ili nakon četvrtog dana.

Kliničko izlječenje procijenjeno je između 10 i 21 dana nakon primjene posljednje doze terapije. Sažetak kliničkog odgovora u rezultatima izmijenjene populacije s namjerom liječenja (engl. *modified intent-to-treat*, mITT) prikazan je u sljedećoj tablici.

Kliničko izlječenje, populacija mITT			
	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)

Podaci o djelotvornosti navedeni gore trebaju se promatrati s oprezom jer su u ovom ispitivanju dopušteni istodobni antibiotici. Uz to, mali broj bolesnika također treba uzeti u obzir.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tigeciklin se primjenjuje intravenski i stoga je bioraspoloživost 100 %-tna.

Distribucija

In vitro vezanje tigeciklina na proteine plazme odvija se u rasponu od otprilike 71 % do 89 % pri koncentracijama koje su opažene u kliničkim ispitivanjima (0,1 do 1,0 µg/ml). Farmakokinetička ispitivanja na životinjama i ljudima pokazala su da se tigeciklin brzo distribuira u tkiva. Kod štakora koji su primali jednokratne ili višekratne doze ¹⁴C-tigeciklina, radioaktivnost se dobro distribuira u većinu tkiva, pri čemu je najveća ukupna ekspozicija opažena u koštanoj srži, žlijezdama slinovnicama, štitnjači, slezeni i bubrezima. U ljudi je volumen distribucije tigeciklina u stanju dinamičke ravnoteže iznosio prosječno 500 do 700 l (7 do 9 l/kg), što upućuje na to da se tigeciklin opsežno distribuira izvan volumena plazme i koncentrira u tkivima.

Nema dostupnih podataka o tome može li tigeciklin kod ljudi prolaziti kroz krvno-moždanu barijeru. U kliničkim farmakološkim ispitivanjima u kojima je primjenjivana terapijska shema doziranja od 100 mg, nakon čega slijedi 50 mg svakih 12 sati, C_{max} serumskog tigeciklina u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 866±233 ng/ml za 30-minutnu infuziju, odnosno 634±97 ng/ml za 60-minutne

infuzije. AUC_{0-12h} u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 2349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformacija

Procjenjuje se da se prosječno manje od 20 % tigeciklina metabolizira prije izlučivanja. Nakon primjene ^{14}C -tigeciklina kod zdravih muških dobrovoljaca pokazalo se da je nepromijenjeni tigeciklin predstavljao glavninu ^{14}C -označenog materijala koji se mogao naći u urinu i stolici, ali bili su prisutni i glukuronid, N-acetilski metabolit, kao i epimer tigeciklina.

In vitro ispitivanja s ljudskim jetrenim mikrosomima upućuju na to da tigeciklin ne inhibira metabolizam posredovan bilo kojim od sljedećih 6 izooblika citokroma P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 kompetitivnom inhibicijom. Dodatno, tigeciklin ne pokazuje ovisnost o NADPH pri inhibiranju CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A, što ukazuje na nepostojanje mehanizmom utemeljene inhibicije tih CYP enzima.

Eliminacija

Ukupna radioaktivnost koju je moguće pronaći u stolici i urinu nakon primjene ^{14}C -tigeciklina pokazuje da se 59 % doze eliminira izlučivanjem putem žuči/stolice, dok se 33 % izlučuje u urinu. Općenito, primarni put eliminacije tigeciklina jest izlučivanje nepromijenjenog tigeciklina putem žuči. Glukuronidacija i izlučivanje nepromijenjenog tigeciklina putem bubrega predstavljaju sekundarne puteve.

Ukupni klirens tigeciklina nakon intravenske infuzije iznosi 24 l/h. Bubrežni klirens iznosi otprilike 13 % ukupnog klirensa. Tigeciklin pokazuje polieksponencijsku eliminaciju iz seruma sa srednjim poluvijekom eliminacije nakon višekratnog doziranja od 42 sata, premda postoje velike interindividualne varijacije.

In vitro ispitivanja koristeći Caco-2 stanice ukazuju da tigeciklin ne inhibira protok digoksina, sugerirajući da tigeciklin nije P-glikoproteinski (P-gp) inhibitor. Ta *in vitro* informacija je konzistentna s izostankom učinka tigeciklina na klirens digoksina, zabilježenog u *in vivo* studiji interakcije opisanoj u tekstu gore (vidjeti dio 4.5).

Temeljem podataka dobivenim *in vitro* ispitivanjem stanične linije s prekomjerno izraženim P-gp, tigeciklin je P-gp supstrat. Potencijalni doprinos transporta posredovanog P-gp-om na *in vivo* raspoloživost tigeciklina nije poznat. Istovremena primjena P-gp inhibitora (npr. ketokonazol ili ciklosporin) ili P-gp induktora (npr. rifampicin) mogu djelovati na farmakokinetiku tigeciklina.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetička raspoloživost tigeciklina nakon jednokratnog doziranja nije bila promijenjena u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, sistemski klirens tigeciklina bio je smanjen za 25 %, odnosno 55 %, a poluvijek tigeciklina bio je produžen za 23 %, odnosno 43 % u bolesnika sa srednje teškim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B, odnosno C) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetička raspoloživost tigeciklina nakon jednokratnog doziranja nije bila promijenjena u bolesnika s insuficijencijom funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min, n=6). U slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega, AUC je bio 30 % veći nego kod ispitanika s urednom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Općenito nisu opažene razlike u farmakokinetici između zdravih starijih ispitanika i mlađih ispitanika (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tigeciklina ispitana je u dva ispitivanja. Prvo ispitivanje uključivalo je djecu u dobi od 8 do 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 i 150 mg) primijenjenu intravenski kroz 30 minuta. Drugo ispitivanje provedeno je u djece u dobi od 8 do 11 godina, koja su primala višekratne doze tigeciklina (0,75, 1 ili 1,25 mg/kg do maksimalne doze od 50 mg) svakih 12 sati primijenjene intravenski kroz 30 minuta. U ovim ispitivanjima nije primijenjena udarna doza. Farmakokinetički parametri sažeti su u tablici dolje.

Srednje vrijednosti ± SD C_{max} i AUC tigeciklina u djece pri dozi normaliziranoj do 1 mg/kg			
Dob (godina)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Jedna doza			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Višekratna doza			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

* jedna doza AUC_{0-∞}, višekratna doza AUC_{0-12h}

Ciljni AUC_{0-12h} u odraslih nakon preporučene udarne doze od 100 mg te potom 50 mg svakih 12 sati iznosio je približno 2500 ng•h/ml.

Populacijska farmakokinetička analiza u oba ispitivanja utvrdila je da je tjelesna težina kovarijanta klirensa tigeciklina u djece u dobi od 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 djecu u dobi od 8 do < 12 i od 50 mg svakih 12 sati za adolescente u dobi od 12 do < 18 najvjerojatnije će rezultirati izloženostima usporedivim s uočenima u odraslih liječenih odobrenim režimom doza.

Veće vrijednosti C_{max} nego u odraslih bolesnika primijećene su u nekoliko djece u tim ispitivanjima. Zbog toga je potrebno obratiti pozornost na brzinu infuzije tigeciklina u djece i odraslih.

Spol

Ne postoje klinički relevantne razlike u klirensu tigeciklina između muškaraca i žena. Procjenjuje se da je AUC 20 % veći kod žena nego kod muškaraca.

Rasa

Nema razlika u klirensu tigeciklina koje se temelje na rasi.

Tjelesna težina

Klirens, klirens normaliziran s obzirom na težinu i AUC nisu bili bitno različiti među bolesnicima s različitom tjelesnom težinom, uključujući i one s tjelesnom težinom ≥ 125 kg. AUC je bio 24 % niži u bolesnika tjelesne težine ≥ 125 kg. Nema podataka o bolesnicima s tjelesnom težinom od 140 kg i više.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti nakon višekratnog doziranja u štakora i pasa opaženi su limfoidna deplecija/atrofija limfnih čvorova, slezene i timusa, smanjeni broj eritrocita, retikulocita, leukocita i trombocita, povezani s hipocelularnošću koštane srži, kao i štetni učinci na bubrege i gastrointestinalni trakt, u slučaju izloženosti tigeciklinu u dozama koje su bile 8 odnosno 10 puta veće od dnevne doze kod ljudi, na temelju AUC kod štakora odnosno pasa. Navedene promjene su se pokazale reverzibilnima nakon dva tjedna davanja.

Promjena boje kostiju opažena je kod štakora, no nije bila reverzibilna nakon dva tjedna doziranja.

Rezultati ispitivanja na životinjama upućuju na to da tigeciklin prolazi kroz posteljicu i može se naći u fetalnim tkivima. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti s tigeciklinom opažena je smanjena masa fetusa u štakora i kunića (s povezanom odgođenom osifikacijom). Tigeciklin nije bio teratogen za štakore ili kuniće. Tigeciklin nije utjecao na parenje ni plodnost štakora pri izloženosti dozama do 4,7 puta većima od dnevne doze za ljude na temelju AUC-a. U ženki štakora nije bilo s lijekom povezanih učinaka na jajnike niti spolne cikluse, pri izloženosti dozama do 4,7 puta većima od dnevne doze za ljude na temelju AUC-a.

Rezultati ispitivanja na životinjama u kojima je korišten ¹⁴C-označen tigeciklin upućuju na to da se tigeciklin brzo izlučuje putem mlijeka štakorica tijekom laktacije. U skladu s ograničenom oralnom bioraspoloživošću tigeciklina, sistemska izloženost tigeciklinu štenadi koja se hrani mlijekom vrlo je mala ili nikakva.

Doživotna ispitivanja na životinjama s ciljem procjene karcinogenog potencijala tigeciklina nisu provedena, ali su kratkoročna ispitivanja genotoksičnosti tigeciklina bila negativna.

Bolusna intravenska primjena tigeciklina u ispitivanjima na životinjama povezana je s histaminskom reakcijom. Navedeni učinci opaženi su prilikom izloženosti dozama koje su bile 14 odnosno 3 puta veće od dnevne doze za ljude, na temelju AUC-a kod štakora odnosno pasa.

Nisu opaženi dokazi o fotosenzibilnosti kod štakora nakon primjene tigeciklina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

arginin
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Sljedeće djelatne tvari ne smiju se primjenjivati kroz istu infuzijsku Y-liniju istovremeno s tigeciklinom: amfotericin B, amfotericin B lipidni kompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol i intravenske otopine koje mogu povisiti pH iznad 7.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane i razrijeđene otopine tijekom 1 sata na 25°C. S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika te vrijeme čuvanja ne smije biti duže od gore navedenog vremena za kemijsku i fizikalnu stabilnost u primjeni.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od prozirnog stakla tipa 1 od 10 ml, zatvorene sa sivim klorobutilnim gumenim (tip I) čepom i *flip-off* aluminijskom kapičicom.

Pakiranje od deset bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak se mora rekonstituirati s 5,3 ml:

- otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju
- otopine glukoze 50 mg/ml (5 %) za injekciju
- otopine za injekciju Ringerovog laktata

kako bi se postigla koncentracija tigeciklina od 10 mg/ml. Bočicu treba nježno vrtjeti sve dok se lijek ne otopi. Nakon toga se odmah iz bočice mora izvući 5 ml rekonstituirane otopine i dodati u vrećicu za intravensku infuziju od 100 ml ili neki drugi prikladni infuzijski spremnik (npr. staklenu bocu).

Za dozu od 100 mg, rekonstituirajte dvije bočice u infuzijskoj vrećici od 100 ml ili nekom drugom prikladnom infuzijskom spremniku (npr. staklenoj boci). Napomena: Bočica sadrži višak od 6 %. Stoga, 5 ml pripremljene otopine odgovara 50 mg djelatne tvari.

Rekonstituirana otopina je narančaste boje. Parenteralne lijekove treba, prije primjene, vizualno pregledati da ne sadrže čestice ili da nisu promijenili boju.

Tigeciklin se mora primjenjivati intravenski kroz zasebnu liniju ili Y-liniju. Ukoliko se koristi ista intravenska linija za sekvencijalnu infuziju nekoliko djelatnih tvari, liniju je potrebno isprati prije i poslije infuzije tigeciklina bilo otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili otopinom glukoze 50 mg/ml (5 %) za injekciju. Injekcija treba biti pripremljena s infuzijskom otopinom kompatibilnom s tigeciklinom i drugim lijekovima koji se daju u zajedničkoj liniji (vidjeti dio 6.2).

Ovaj je lijek namijenjen za jednokratnu primjenu; neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Trebalo bi koristiti samo bistre otopine, bez čestica.

U slučaju primjene kroz Y-liniju, dokazana je kompatibilnost tigeciklina razrijeđenog u 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida za injekcije sa sljedećim lijekovima ili otapalima: amikacin, dobutamin, dopaminklorid, gentamicin, haloperidol, otopina Ringerovog laktata, lidokainklorid, metoklopramid, morfin, norepinefrin, piperacilin/tazobaktam (EDTA formulacija), kalijev klorid, propofol, ranitidinklorid, teofilin i tobramicin.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.,
Likozarjeva ulica 6,
1000 Ljubljana,
Slovenija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-729196778

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2024.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/