

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tigeciklin Sandoz 50 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg tigeciklina. Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg tigeciklina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje (prašek za infuzijo)

Oranžna do oranžno rdeča liofilizirana pogača ali prašek brez vidnih znakov nečistot.

pH rekonstituirane raztopine se giblje med 4,0 in 6,0, osmolarnost pa med 240-320 mOsm/kg, odvisno od rekonstitucijskega topila.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tigeciklin je indiciran pri odraslih in otrocih, starih 8 let ali več, za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4. in 5.1):

- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (complicated skin and soft tissue infections - cSSTI), razen okužb diabetičnega stopala (glejte poglavje 4.4);
- zapletene intraabdominalne okužbe (complicated intra-abdominal infections - cIAI).

Tigeciklin se sme uporabiti le v primerih, ko drugi antibiotiki niso primerni (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Upoštevati morate uradne smernice o primerni uporabi protibakterijskih sredstev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 100 mg, ki mu sledi odmerek po 50 mg vsakih 12 ur, 5 do 14 dni.

Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti okužbe, mesta okužbe in bolnikovega kliničnega odziva.

Otroci in mladostniki (stari od 8 do 17 let)

Tigeciklin se lahko uporablja samo za zdravljenje bolnikov, starih 8 let ali več, po posvetovanju z zdravnikom, ki ima ustrezne izkušnje z obravnavo okužb.

Otroci, stari od 8 do < 12 let: 1,2 mg/kg tigeciklina vsakih 12 ur intravensko do največjega odmerka 50 mg vsakih 12 ur, 5 do 14 dni.

Mladostniki, stari od 12 do < 18 let: 50 mg tigeciklina vsakih 12 ur, 5 do 14 dni.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno (razreda A in B po Child-Pughovi lestvici).

Pri bolnikih (vključno z otroci) s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) je treba odmerek tigeciklina zmanjšati za 50 %. Odmerek za odrasle je treba, po polnilnem odmerku 100 mg, zmanjšati na 25 mg vsakih 12 ur. Bolnike s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) je treba zdraviti previdno in spremljati odziv na zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tigeciklina pri otrocih, mlajših od 8 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Tigeciklina se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 8 let, zaradi obarvanja zob (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Način uporabe

Tigeciklin se daje samo z intravensko infuzijo, ki teče 30 do 60 minut (glejte poglavji 4.4 in 6.6). Zaželeno je, da se tigeciklin pri pediatričnih bolnikih daje z infuzijo, ki traja 60 minut (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in raztapljanja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Bolniki, ki so preobčutljivi na antibiotike tetraciklinske skupine, so lahko preobčutljivi na tigeciklin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V kliničnih študijah pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv (cSSTI - complicated skin and soft tissue infections), zapletenih intraabdominalnih okužbah (cIAI - complicated intra-abdominal infections), okužbah diabetičnega stopala, bolnišnični pljučnici in študijah pri rezistentnih patogenih so opazili številčno višjo stopnjo umrljivosti pri bolnikih, zdravljenih s tigeciklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli primerjalna zdravila. Vzrok za te ugotovitve ni znan, vendar pa slabše učinkovitosti in varnosti v primerjavi s primerjalnimi zdravili ni mogoče izključiti.

Superinfekcije

V kliničnih preskušanjih je bilo pri bolnikih s cIAI slabše celjenje kirurških ran povezano s superinfekcijo. Bolnike, pri katerih se razvije slabše celjenje, je treba spremljati zaradi odkrivanja superinfekcije (glejte poglavje 4.8).

Kaže, da imajo bolniki, pri katerih se razvijejo superinfekcije, zlasti bolnišnična pljučnica, slabši izid zdravljenja. Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava superinfekcije. Če po začetku zdravljenja s tigeciklinom ugotovimo, da žarišče okužbe ni cSSTI oziroma cIAI, je treba razmisliti o uvedbi zdravljenja z drugim antibiotikom, ki je dokazano učinkovit pri zdravljenju specifične okužbe, ki je prisotna.

Anafilaksija

Pri tigeciklinu so poročali o anafilaksiji/anafilaktoidnih reakcijah, ki so lahko smrtno nevarne (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Odpoved jeter

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s tigeciklinom, so poročali o primerih poškodb jeter s prevladujočim holestatičnim vzorcem, vključno z nekaterimi primeri odpovedi jeter s smrtnim izidom. Čeprav lahko pride do odpovedi jeter pri bolnikih, zdravljenih s tigeciklinom, zaradi osnovnih bolezni ali sočasnega prejemanja drugih zdravil, moramo upoštevati tudi možni prispevek tigeciklina (glejte poglavje 4.8).

Antibiotiki tetraciklinske skupine

Antibiotiki glicilciklinske skupine so po zgradbi podobni antibiotikom tetraciklinske skupine. Tigeciklin lahko povzroča neželene učinke, ki so podobni kot pri antibiotikih tetraciklinske skupine. Ti učinki lahko vključujejo preobčutljivost za svetlobo, benigno intrakranialno hipertenzijo, pankreatitis in antianabolno delovanje, ki lahko povzroči zvišan dušik sečnine v krvi, azotemijo, acidozo in hiperfosfatemijo (glejte poglavje 4.8).

Pankreatitis

V povezavi z zdravljenjem s tigeciklinom se pojavlja (pogostnost: občasno) akutni pankreatitis, ki je lahko resen (glejte poglavje 4.8). Na diagnozo akutnega pankreatitisa moramo pomisliti pri bolnikih, ki prejemo tigeciklin, pri katerih se razvijejo klinični simptomi, znaki ali laboratorijske nenormalnosti, ki kažejo na akutni pankreatitis. Večina primerov, o katerih so poročali, se je razvila po najmanj enem tednu zdravljenja. O primerih te bolezni so poročali pri bolnikih brez znanih dejavnikov tveganja za pankreatitis. Po ukinitvi tigeciklina se stanje bolnikov navadno izboljša. Kadar posumimo, da se razvija pankreatitis, moramo razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tigeciklinom.

Osnovne bolezni

Izkušanj z uporabo tigeciklina za zdravljenje okužb pri bolnikih s hudimi osnovnimi boleznimi je malo.

V kliničnih preskušanjih pri cSSTI je bila najpogostejša vrsta okužbe pri bolnikih, zdravljenih s tigeciklinom, flegmona (58,6 %), ki so ji sledili večji abscesi (24,9 %). Bolniki s hujšo osnovno boleznijo, na primer imunsko oslabljeni bolniki, bolniki z okužbami preležaninskih razjed ali bolniki z okužbami, pri katerih je bilo potrebno zdravljenje, daljše od 14 dni (na primer nekrotizirajoči fasciitis), niso bili vključeni. Vključeno je bilo majhno število bolnikov s sočasnimi dodatnimi bolezenskimi dejavniki, na primer sladkorno boleznijo (25,8 %), boleznimi perifernega žilja (10,4 %), intravensko zlorabo substanc (4,0 %) in okužbo z virusom HIV (1,2 %). Na voljo je tudi malo izkušenj z zdravljenjem bolnikov s sočasno bakteriemijo (3,4 %). Zato je pri zdravljenju takih bolnikov priporočena previdnost. Rezultati v veliki študiji bolnikov z okužbo diabetičnega stopala so pokazali, da je bil tigeciklin manj učinkovit kot primerjalno zdravilo, zato se tigeciklina ne priporoča za uporabo pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.1).

V kliničnih preskušanjih pri cIAI je bila najpogostejša vrsta okužb pri bolnikih, zdravljenih s tigeciklinom, vnetje slepiča z zapleti (50,3 %), sledile so mu druge diagnoze, o katerih so redkeje poročali, na primer vnetje žolčnika z zapleti (9,6 %), perforacija črevesa (9,6 %), intraabdominalni absces (8,7 %), perforacija želodčne ali duodenalne razjede (8,3 %), peritonitis (6,2 %) in zapleti divertikulitisa (6,0 %). Od teh bolnikov jih je imelo 77,8 % kirurško ugotovljen peritonitis. Majhno število bolnikov je imelo hujšo osnovno bolezen, na primer imunsko oslabljeni bolniki, bolniki z ocenami >15 po lestvici APACHE II (3,3 %) ali s kirurško ugotovljenimi multiplimi intraabdominalnimi abscesi (11,4 %). Na voljo je tudi malo izkušenj z zdravljenjem bolnikov s sočasno bakteriemijo (5,6 %). Zato je pri zdravljenju takih bolnikov priporočena previdnost.

Kadarkoli nameravamo dati tigeciklin hudo bolnim bolnikom s cIAI, ki so nastale zaradi klinično očitne perforacije črevesa, ali bolnikom z začetno sepsom ali septičnim šokom, moramo pretehtati možnost kombiniranega protibakterijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Vpliva holestaze na farmakokinetiko tigeciklina še niso temeljito raziskali. Izločanje z žolčem predstavlja okrog 50 % celotnega izločanja tigeciklina. Zato je treba bolnike s holestazo skrbno spremljati.

Bolnike, ki prejemajo tigeciklin skupaj z antikoagulanti, je treba spremljati s testiranjem protrombinskega časa ali kakim drugim primernim koagulacijskim testom (glejte poglavje 4.5).

Pri skoraj vseh protibakterijskih zdravlilih so poročali o psevdomembranskem kolitisu, katerega stopnja izraženosti lahko sega od blage do smrtno nevarne. Zato je pomembno, da pri bolnikih, ki med uporabo ali po uporabi kateregakoli protibakterijskega zdravila dobijo drisko, pomislimo na to diagnozo (glejte poglavje 4.8).

Uporaba tigeciklina lahko povzroči razraščanje neobčutljivih organizmov, med drugim glivic. Bolnike moramo med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Rezultati študij s tigeciklinom na podganah so pokazali obarvanje kosti. Tigeciklin je lahko povezan s trajnim obarvanjem zob pri ljudeh, če ga dajemo med razvojem zob (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Kliničnih izkušenj z uporabo tigeciklina za zdravljenje okužb pri pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali več, je zelo malo (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Posledično je treba uporabo pri otrocih omejiti na klinične primere, kjer ni razpoložljive druge antibakterijske terapije.

Pri otrocih in mladostnikih sta zelo pogosta neželena učinka navzea in bruhanje (glejte poglavje 4.8). Zaradi možnosti dehidracije je potrebna previdnost. Zaželeno je, da se tigeciklin pri pediatričnih bolnikih daje z infuzijo, ki traja 60 minut.

Pri otrocih so bolečino v trebuhu pogosteje poročali kot pri odraslih. Bolečina v trebuhu je lahko pokazatelj pankreatitisa. Če se pojavi pankreatitis, je treba zdravljenje s tigeciklinom prekiniti.

Pred uvedbo zdravljenja s tigeciklinom in redno med zdravljenjem je treba spremljati izvide testov jetrne funkcije, koagulacijske parametre, hematološke parametre, amilazo in lipazo.

Tigeciklina ne smemo uporabljati pri otrocih, mlajših od 8 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini in ker je uporaba tigeciklina lahko povezana s trajnim obarvanjem zob (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasno dajanje tigeciklina in varfarina (v enkratnem 25-miligramskem odmerku) zdravim osebam je povzročilo zmanjšanje očistka R-varfarina in S-varfarina za 40 % oziroma 23 % in zvečanje AUC za 68 % oziroma 29 %. Mehanizem te interakcije še ni pojasnjen. Podatki, ki so na voljo, ne kažejo na to, da bi lahko ta interakcija povzročila znatne spremembe internacionalnega normaliziranega razmerja (INR). Ker pa lahko tigeciklin podaljša tako protrombinski čas (PČ) kot aktivirani parcialni tromboplastinski čas, moramo skrbno spremljati zadevne koagulacijske teste, kadar dajemo tigeciklin sočasno z antikoagulanti (glejte poglavje 4.4). Varfarin ni vplival na farmakokinetični profil tigeciklina.

Tigeciklin se v večji meri ne presnavlja. Zato ni pričakovati, da bi učinkovine, ki zavirajo ali inducirajo aktivnost izoenzimov CYP450, vplivale na očistek tigeciklina. *In vitro* tigeciklin ni niti kompetitiven inhibitor niti ireverzibilen inhibitor encimov CYP450 (glejte poglavje 5.2).

Ko so tigeciklin v priporočenih odmerkih (0,5 mg, nato 0,25 mg na dan) dajali zdravim odraslim, ni vplival na hitrost ali obseg absorpcije, niti na očistek digoksina. Digoksin ni vplival na farmakokinetični profil tigeciklina. Zato pri sočasni uporabi tigeciklina z digoksinom prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

V raziskavah *in vitro* niso opazili antagonizma med tigeciklinom in drugimi skupinami antibiotikov, ki se pogosto uporabljajo.

Na podlagi *in vitro* študije je tigeciklin substrat P-gp. Sočasna uporaba inhibitorjev P-gp (npr. ketokonazola ali ciklosporina) ali induktorjev P-gp (npr. rifampicina) bi lahko vplivala na farmakokinetiko tigeciklina (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tigeciklina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Kot je znano za antibiotike tetraciklinske skupine, lahko tudi tigeciklin povzroči trajne okvare zob (obarvanje in okvare sklenine) in zakasnitev zakostenevanja pri plodovih, ki so bili zdravilu izpostavljeni *in utero* v drugi polovici nosečnosti, in pri otrocih, mlajših od osem let, zaradi kopičenja v tkivih z velikim obratom kalcija in nastajanja kompleksov kalcijevega kelata (glejte poglavje 4.4). Tigeciklina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s tigeciklinom.

Dojenje

Ni znano, ali se tigeciklin/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje tigeciklina/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s tigeciklinom, pri čemer je treba upoštevati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Tigeciklin ni vplival na parjenje ali plodnost pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile do 4,7-krat večje od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC. Pri podganjih samicah ni bilo vpliva na ovarije ali cikle estrusa pri izpostavljenostih, ki so bile do 4,7-krat večje od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lahko se pojavi omotica, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celotno število bolnikov s cSSTI ter cIAI, zdravljenih s tigeciklinom v kliničnih študijah faze 3 in 4, je bilo 2.393.

V kliničnih preskušanjih sta bila najpogostejša neželena učinka, ki sta se pojavila v zvezi z zdravljenjem z zdravilom, reverzibilna navzea (21 %) in bruhanje (13 %), ki sta se navadno pojavila v začetku zdravljenja (prvi ali drugi dan zdravljenja) in sta bila na splošno blaga do zmerna.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi tigeciklina, vključno s kliničnimi preskušnji in izkušnjami v obdobju trženja, so navedeni v spodnji preglednici.

Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa/septični šok, pljučnica, absces, okužbe		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), podaljšan protrombinski čas (PČ)	trombocitopenija, zvečano mednarodno normalizirano razmerje (INR)	hipofibrinogenemija
Bolezni imunskega sistema				anafilaksija/anafilaktoidne reakcije* (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
Presnovne in prehranske motnje		hipoglikemija, hipoproteinemija		
Bolezni živčevja		omotica		
Žilne bolezni		flebitis	tromboflebitis	
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, driska	bolečina v trebuhu, dispepsija, anoreksija	akutni pankreatitis (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje aspartat-aminotransferaze (AST) v serumu in zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu, hiperbilirubinemija	zlatenica, poškodba jeter, večinoma holestatska	odpoved jeter* (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja		pruritus, izpuščaj		hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom*

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		slabše celjenje, reakcija na mestu injiciranja, glavobol	vnetje na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, flebitis na mestu injiciranja	
Preiskave		zvišana amilaza v serumu, zvišan dušik sečnine v krvi (BUN)		
* neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja				

Opis izbranih neželenih učinkov

Učinki zdravil iz skupine antibiotikov:

Pseudomembranski kolitis, katerega stopnja izraženosti lahko sega od blagega do smrtno nevarnega (glejte poglavje 4.4).

Razraščanje neobčutljivih mikroorganizmov, vključno z glivicami (glejte poglavje 4.4).

Učinki zdravil iz skupine tetraciklinov:

Antibiotiki glicilciklinske skupine so po zgradbi podobni antibiotikom tetraciklinske skupine. Med neželenimi učinki zdravil iz skupine tetraciklinov so lahko preobčutljivost za svetlobo, benigna intrakranialna hipertenzija, pankreatitis in antianabolno delovanje, ki lahko povzroči zvišan dušik sečnine v krvi, azotemijo, acidozo in hiperfosfatemijo (glejte poglavje 4.4).

Tigeciklin je lahko povezan s trajnim obarvanjem zob, če ga dajemo med razvojem zob (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah faze 3 in 4 so pri bolnikih s cSSTI ter cIAI, zdravljenih s tigeciklinom, pogostejše poročali o resnih neželenih dogodkih, povezanih z okužbami (7,1 %) kot pri bolnikih, zdravljenih s primerjalnimi zdravili (5,3 %). Opazili so pomembne razlike glede sepse/septičnega šoka med tigeciklinom (2,2 %) in primerjalnimi zdravili (1,1 %).

O nenormalnostih AST in ALT pri bolnikih, zdravljenih s tigeciklinom, so pogostejše poročali v obdobju po končanem zdravljenju kot pri bolnikih, zdravljenih s primerjalnim zdravilom, pri katerih so se le-te pogostejše pojavljale med zdravljenjem.

V vseh študijah faze 3 in 4 (študijah cSSTI ter študijah cIAI) je umrlo 2,4 % (54/2.216) bolnikov, ki so prejeli tigeciklin, in 1,7 % (37/2.206) bolnikov, ki so prejeli primerjalne učinkovine.

Pediatrična populacija

Na voljo je le malo podatkov o varnosti iz dveh farmakokinetičnih študij (glejte poglavje 5.2). V omenjenih študijah niso opazili novih ali nepričakovanih podatkov o varnosti tigeciklina.

Varnost tigeciklina so preučili v odprti farmakokinetični študiji s povečevanjem enkratnega odmerka pri 25 otrocih, starih od 8 do 16 let, kmalu po okrevanju po okužbi. Profil neželenih učinkov tigeciklina pri teh 25 preiskovancih je bil na splošno skladen s profilom pri odraslih.

Varnost tigeciklina so preučili tudi v odprti farmakokinetični študiji z večkratnim odmerjanjem s povečevanjem odmerka pri 58 otrocih, starih od 8 do 11 let, s cSSTI (n = 15), cIAI (n = 24) ali zunajbolnišnično pljučnico (n = 19). Profil neželenih učinkov tigeciklina pri teh 58 preiskovancih je bil na splošno skladen s profilom pri odraslih, razen pri navzei (48,3 %), bruhanju (46,6 %) in zvišanju ravni lipaze v serumu (6,9 %), saj so se ti neželeni učinki pri otrocih pojavljali pogosteje kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja specifičnih podatkov ni na voljo. Intravensko dajanje tigeciklina zdravim prostovoljcem v enkratnem 300-miligramskem odmerku v času 60 minut je bilo povezano z večjo pojavnostjo navzee in bruhanja. Tigeciklin se s hemodializo ne odstrani v pomembnih količinah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, tetraciklini, oznaka ATC: J01AA12.

Mehanizem delovanja

Glicilciklinski antibiotik tigeciklin inhibira prepisovanje beljakovin z ribonukleinske kisline (RNA) pri bakterijah, tako da se veže na ribosomsko podenoto 30S in blokira vstop aminoacilnih molekul tRNA na mesto A na ribosomu. To prepreči vgradnjo aminokislinskih ostankov v podaljšujoče se peptidne verige.

Na splošno velja, da je tigeciklin bakteriostatik. Pri koncentraciji, ki je bila štirikrat višja od minimalne inhibicijske koncentracije (MIC), so pri tigeciklinu opazovali zmanjšanje 2-log števila kolonij proti *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* in *Escherichia coli*.

Mehanizem rezistence

Tigeciklin je sposoben premagati oba poglavitna mehanizma odpornosti proti tetraciklinom, ribosomsko zaščito in iztok. Pri družini *Enterobacteriaceae* so dokazali navzkrižno odpornost med izolati, odpornimi proti tigeciklinu in minociklinu, zaradi iztočnih črpalk z multimedikamentozno rezistenco (MDR). Med tigeciklinom in večino skupin antibiotikov ni navzkrižne odpornosti na podlagi tarče.

Tigeciklin je dovzeten za kromosomsko kodirane multimedikamentozne iztočne črpalke družine *Proteae* in vrste *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeni družine *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. in *Morganella* spp.) so na splošno manj občutljivi za tigeciklin kot druge *Enterobacteriaceae*. Zmanjšano občutljivost pri obeh skupinah so pripisali čezmerni ekspresiji nespecifične AcrAB multimedikamentozne iztočne črpalke. Zmanjšano občutljivost pri *Acinetobacter baumannii* so pripisali čezmerni ekspresiji AdeABC iztočne črpalke.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibicijskih koncentracij (MIC), ki jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila (EUCAST), so naslednje:

Staphylococcus spp. $S \leq 0,5$ mg/l in $R > 0,5$ mg/l

Streptococcus spp., razen *S. pneumoniae*, $S \leq 0,25$ mg/l in $R > 0,5$ mg/l

Enterococcus spp. $S \leq 0,25$ mg/l in $R > 0,5$ mg/l

Enterobacteriaceae $S \leq 1(^{\wedge})$ mg/l in $R > 2$ mg/l

([^]) Tigeciklin ima zmanjšano aktivnost *in vitro* proti družinam *Proteus*, *Providencia* in *Morganella* spp.

Za anaerobne bakterije obstajajo klinični dokazi o učinkovitosti pri polimikrobnih intraabdominalnih okužbah, vendar ni nikakršne korelacije med vrednostmi MIC, podatki o farmakokinetiki in farmakodinamiki in kliničnim izidom. Zato mejne vrednosti za občutljivost niso podane. Opozarjamo, da so porazdelitve MIC za organizme rodov *Bacteroides* in *Clostridium* široke in lahko vključujejo vrednosti, ki presegajo 2 mg/l tigeciklina.

Dokazov klinične učinkovitosti tigeciklina proti enterokokom je malo. Vendar se je pokazalo, da se v kliničnih preskušanjih polimikrobne intraabdominalne okužbe odzivajo na zdravljenje s tigeciklinom.

Občutljivost

Pogostost pojava pridobljene odpornosti se lahko pri izbranih vrstah krajevno in časovno spreminja. Informacije z lokalnega območja o odpornosti mikroorganizmov so zaželeno, posebno še pri zdravljenju težkih okužb. Če je na lokalnem območju prevalenca odpornosti tolikšna, da je koristnost zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, po potrebi poiščite nasvet strokovnjaka.

Patogen
Običajno občutljive vrste
<u>Grampozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Skupina <i>Streptococcus anginosus</i> * (vključuje <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> in <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokoki skupine viridans
<u>Gramnegativni 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, pri katerih je lahko problematična pridobljena odpornost
<u>Gramnegativni aerobi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>

Patogen
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Providencia</i> spp.
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> †
Naravno odporni organizmi
Gramnegativni aerobi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* označuje vrsto, za katero velja, da je bila aktivnost proti njej zadovoljivo prikazana v kliničnih študijah.

† glejte poglavje 5.1, *Mejne vrednosti*, zgoraj.

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, s placebom in učinkovino nadzorovani navzkrižni podrobni študiji QTc s štirimi skupinami, pri 46 zdravih preiskovancih niso ugotovili pomembnega učinka enkratnega intravenskega odmerka 50 mg ali 200 mg tigeciklina na interval QTc.

Pediatrična populacija

V odprti študiji z večkratnim odmerjanjem s povečevanjem odmerka je 39 otrok, starih od 8 do 11 let, s cIAI ali cSSTI prejelo tigeciklin (0,75, 1 ali 1,25 mg/kg). Vsi bolniki so prejeli tigeciklin i.v. vsaj 3 zaporedne dni do največ 14 zaporednih dni z možnostjo prehoda na peroralni antibiotik 4. dan ali pozneje.

Klinično ozdravitev so ocenjevali od 10 do 21 dni po prejemu zadnjega odmerka zdravila. Povzetek kliničnega odziva v modificirani populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (mITT - *modified intent-to-treat*), je prikazan v spodnji preglednici.

Klinična ozdravitev, populacija mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikacija	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zapletene intraabdominalne okužbe (cIAI)	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI)	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Skupaj	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

Zgoraj navedene podatke o učinkovitosti je treba vrednotiti previdno, saj je bila v tej študiji dovoljena sočasna uporaba drugih antibiotikov. Poleg tega je treba upoštevati tudi majhno število bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tigeciklin se daje intravensko in ima zato 100-odstotno biološko uporabnost.

Porazdelitev

Vezava tigeciklina na plazemske beljakovine *in vitro* je v razponu od približno 71 % do 89 % pri koncentracijah, ki so jih opazovali v kliničnih študijah (0,1 do 1,0 µg/ml). Farmakokinetične študije na živalih in ljudeh so pokazale, da se tigeciklin z lahkoto porazdeljuje v tkiva. Pri podganah, ki so prejele bodisi enkratni odmerki bodisi po več odmerkov ^{14}C -tigeciklina, se je radioaktivnost dobro porazdelila v večino tkiv, pri čemer so največjo celotno izpostavljenost izmerili v kostnem mozgu, slinavkah, ščitnici, vranici in ledvici. Pri ljudeh je bil volumen porazdelitve tigeciklina v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno 500 do 700 l (7 do 9 l/kg), kar kaže, da se tigeciklin obsežno prerazporedi iz plazemskega prostora in se kopiči v tkivih.

Ni podatkov o morebitnem prehajanju tigeciklina skozi krvno-možgansko pregrado pri ljudeh. V kliničnofarmakoloških študijah, v katerih so uporabljali shemo terapevtskega odmerjanja 100 mg, nato pa 50 mg vsakih 12 ur, je bila serumska $C_{\max}$ tigeciklina v stanju dinamičnega ravnovesja 866 ± 233 ng/ml pri 30-minutnih infuzijah in 634 ± 97 ng/ml pri 60-minutnih infuzijah. $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 2349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformacija

Ocenjujejo, da se povprečno manj kot 20 % tigeciklina presnovi, preden se izloči. Pri zdravih moških prostovoljcih je bila, potem ko so prejeli ^{14}C -tigeciklin, primarna snov, označena s ^{14}C , ki so jo prestregli iz urina in blata, nespremenjeni tigeciklin, prisotni pa so bili tudi glukuronid, N-acetilni presnovek in tigeciklinov epimer.

Raziskave v mikrosomih človeških jeter *in vitro* kažejo, da tigeciklin ne zavira presnove, ki jo posreduje katerakoli od naslednjih šestih izoform citokroma P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, in 3A4, s kompetitivno inhibicijo. Poleg tega tigeciklin pri inhibiciji CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A ni kazal odvisnosti od NADPH, kar kaže na odsotnost encimskega mehanizma inhibicije teh CYP encimov.

Izločanje

Prestrežena celotna radioaktivnost v blatu in urinu po danem odmerku ^{14}C -tigeciklina kaže, da se 59 % odmerka izloči iz telesa z žolčem in blatom, 33 % pa se ga izloči z urinom. V celoti gledano je primarna pot odstranjevanja tigeciklina iz telesa izločanje nespremenjenega tigeciklina z žolčem. Glukuronidacija in izločanje nespremenjenega tigeciklina skozi ledvice sta manj pomembni poti.

Celotni očistek tigeciklina po intravenskem infundiranju je 24 l/h. Ledvični očistek predstavlja približno 13 % celotnega očistka. Tigeciklin kaže poliekspencialno eliminacijo iz seruma s srednjim končnim razpolovnim časom odstranjevanja iz telesa po več odmerkih, ki je 42 ur, čeprav obstaja velika variabilnost med posamezniki.

In vitro študije s celicami Caco-2 kažejo, da tigeciklin ne zavira toka digoksina, kar kaže, da tigeciklin ni inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Ta *in vitro* informacija je v skladu s pomanjkanjem učinka tigeciklina na očistek digoksina, opaženim v *in vivo* študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je opisana zgoraj (glejte poglavje 4.5).

Tigeciklina je substrat P-gp, kar temelji na študiji *in vitro*, opravljeni na celični liniji s prekomerno izraženim P gp. Potencialni prispevek P-gp-posredovanega transporta na *in vivo* razporeditev tigeciklina ni znan. Sočasna uporaba inhibitorjev P-gp (npr. ketokonazola ali ciklosporina) ali induktorjev P-gp (npr. rifampicina) bi lahko vplivala na farmakokinetiko tigeciklina.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter se farmakokinetika tigeciklina po enkratnem odmerku ni spremenila. Pri bolnikih z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter (razred B oziroma C po Child-Pughovi lestvici) pa se je sistemski očistek tigeciklina zmanjšal za 25 % oziroma 55 %, razpolovni čas tigeciklina pa podaljšal za 23 % oziroma 43 % (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z insuficienco ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min, n = 6) se farmakokinetika tigeciklina po enkratnem odmerku ni spremenila. Pri hudi okvari ledvic je bila AUC za 30 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

Med zdravimi starejšimi bolniki in mlajšimi osebami niso v celoti gledano opazili nikakršnih razlik v farmakokinetiki (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko tigeciklina so preučevali v dveh študijah. V prvo študijo so bili vključeni otroci, stari 8-16 let (n = 24), ki so prejeli enkratni odmerek tigeciklina (0,5, 1 ali 2 mg/kg, do največjega odmerka 50 mg, 100 mg oz. 150 mg), apliciran intravensko v času 30 minut. V drugo študijo so bili vključeni otroci, stari 8-11 let, ki so prejeli večkratne odmerke tigeciklina (0,75, 1 ali 1,25 mg/kg, do največjega odmerka 50 mg) vsakih 12 ur, aplicirane intravensko v času 30 minut. V teh študijah ni bilo polnilnega odmerka. Farmakokinetični parametri so povzeti v spodnji preglednici.

Odmerek normaliziran na povprečno 1 mg/kg $\pm$ SD, C_{max} in AUC tigeciklina pri otrocih			
starost (let)	N	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
enkratni odmerek			
8-11	8	3.881 $\pm$ 6.637	4.034 $\pm$ 2.874
12-16	16	8.508 $\pm$ 11.433	7.026 $\pm$ 4.088
večkratni odmerki			
8-11	42	1.911 $\pm$ 3.032	2.404 $\pm$ 1.000
* AUC _{0-∞} pri enkratnem odmerku, AUC _{0-12h} pri večkratnih odmerkih			

Tarčna AUC_{0-12h} pri odraslih po priporočenem 100 mg polnilnem odmerku in 50 mg nadaljnjih odmerkih vsakih 12 ur je bila približno 2.500 ng•h/ml.

Analiza populacijske farmakokinetike je v obeh študijah pokazala, da je telesna masa sospremenljivka očistka tigeciklina pri otrocih, starih 8 let ali več. Shema odmerjanja 1,2 mg/kg tigeciklina vsakih 12 ur (do največjega odmerka 50 mg vsakih 12 ur) pri otrocih, starih od 8 do < 12 let, in 50 mg vsakih 12 ur pri mladostnikih, starih od 12 do < 18 let, bi verjetno privedla do izpostavljenosti, primerljive tistim pri odraslih, zdravljenih z odobreno shemo odmerjanja.

Pri več otrocih v omenjenih študijah so ugotovili večje vrednosti C_{max} kot pri odraslih. Zaradi tega je pri otrocih in mladostnikih potrebna previdnosti pri hitrosti infundiranja tigeciklina.

Spol

Očistek tigeciklina se med moškimi in ženskami ni klinično pomembno razlikoval. Ocenili so, da je bila AUC za 20 % večja pri ženskah kot pri moških.

Rasa

Očistek tigeciklina se med pripadniki različnih ras ni razlikoval.

Telesna masa

Očistek, na telesno maso normalizirani očistek in AUC, se med bolniki z različno telesno maso, tudi pri tistih, ki so tehtali $\geq$ 125 kg, niso znatno razlikovali. AUC je bila pri bolnikih, ki so tehtali

≥ 125 kg, za 24 % manjša. Za bolnike s telesno maso 140 kg ali več podatki niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah in psih so pri tigeciklinu ob izpostavljenosti, ki je bila 8-krat oziroma 10-krat večja od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC pri podganah oziroma psih, ugotovili limfoidno osiromašenje/atrofijo bezgavk, vranice in priželjca, zmanjšane koncentracije eritrocitov, retikulocitov, levkocitov in trombocitov v povezavi z zmanjšanim številom celic v kostnem mozgu in škodljive učinke na ledvicah in prebavilih. Dokazali so, da so te spremembe po dveh tednih dajanja zdravila reverzibilne.

Pri podganah so opazili obarvanje kosti, ki po dveh tednih dajanja zdravila ni bilo več reverzibilno.

Rezultati študij na živalih kažejo, da tigeciklin prehaja skozi posteljico in ga najdemo v plodovih tkivih. V študijah škodljivih vplivov na razmnoževanje so pri tigeciklinu opazili zmanjšano težo plodov pri podganah in kuncih (z njo je bila povezana tudi zapozneta kostenitev) in izgubo plodov pri kuncih. Tigeciklin pri podganah in kuncih ni bil teratogen. Tigeciklin ni vplival na parjenje ali plodnost pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile do 4,7-krat večje od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC. Pri podganjih samicah ni bilo vpliva na ovarije ali cikle estrusa pri izpostavljenostih, ki so bile do 4,7-krat večje od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC.

Rezultati študij na živalih, pri katerih so uporabljali tigeciklin, označen s ^{14}C , kažejo, da se tigeciklin z lahkoto izloča preko mleka doječih podgan. Dojeni mladiči so bili zaradi izpostavljenosti preko materinega mleka komaj kaj ali sploh nič sistemsko izpostavljeni tigeciklinu, kar se sklada z omejeno peroralno biološko uporabnostjo tigeciklina.

Dolgoročnih študij na živalih za vrednotenje kancerogenega potenciala tigeciklina niso opravili, kratkoročne študije genotoksičnosti tigeciklina pa so bile negativne.

V študijah na živalih je bilo intravensko dajanje tigeciklina v bolusu povezano s histaminskim odzivom. Te učinke so opazovali pri izpostavljenosti, ki je bila 14-krat oziroma 3-krat večja od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC pri podganah oziroma psih.

Po uporabi tigeciklina niso pri podganah opazili nikakršnih dokazov preobčutljivosti na svetlobo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-arginin,
klorovodikova kislina,
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Naslednjih učinkovin ni dovoljeno injicirati sočasno skozi isti podaljšek Y kot tigeciklin: amfotericin B, amfotericin B v obliki lipidnega kompleksa, diazepam, esomeprazol, omeprazol in intravenske raztopine, ki bi lahko povzročile zvišanje pH nad 7.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za tigeciklin, mešan z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5%) raztopino glukoze. Zdravilo se lahko shranjuje v hladilniku pri 2 do 8 °C do 48 ur po takojšnjem prenosu rekonstituirane raztopine v intravensko vrečko.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5-mililitrske steklene vial iz prozornega stekla tipa 1, zaprte z zamaškom iz sive bromobutilne gume in aluminijasto zaporko z oranžno plastično zaporko na poteg. Tigeciklin je na voljo v škatli s odstavkom z desetimi vialami ali v pakiranjih po eno vialo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek morate rekonstituirati s 5,3 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, 50 mg/ml (5%) raztopine glukoze za injiciranje ali z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje, tako da dosežete koncentracijo tigeciklina 10 mg/ml. Vialo nežno vrtite, dokler se zdravilo ne raztopi. Takoj nato odzemetite 5 ml rekonstituirane raztopine iz viala in jo dodajte v 100-mililitrsko vrečko za intravensko infuzijo ali drug primeren vsebnik za infuzijo (na primer steklenico).

Za 100-miligramski odmerek rekonstituirajte dve viali v 100-mililitrsko vrečko za intravensko infuzijo ali drug primeren vsebnik za infuzijo (na primer steklenico). Opozorilo: viala vsebuje 6-odstoten presežek. Zato 5 ml rekonstituirane raztopine ustreza 50 mg učinkovine. Rekonstituirana raztopina mora biti rumene do oranžne barve; če raztopina ni take barve, jo morate zavreči. Zdravila za parenteralno uporabo morate s prostim očesom pregledati, da se prepričate, da ne vsebujejo delcev in da niso obarvana (na primer zeleno ali črno), preden jih vbrizgate bolniku.

Tigeciklin morate aplicirati intravensko po ločenem infuzijskem kanalu ali skozi podaljšek Y. Če uporabljate intravenski kanal za zaporedno infundiranje več različnih učinkovin, ga morate pred infuzijo tigeciklina in po njej splakniti bodisi z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje bodisi s 50 mg/ml (5%) raztopino glukoze za injiciranje. Injicirati morate z infuzijsko raztopino, ki je kompatibilna s tigeciklinom in morebitnim/-i drugim/-i zdravilom/-i, po tem skupnem kanalu (glejte poglavje 6.2).

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo; morebitno neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Med kompatibilnimi intravenskimi raztopinami so 9 mg/ml (0,9%) raztopina natrijevega klorida za injiciranje, 50 mg/ml (5%) raztopina glukoze za injiciranje in raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje.

Kompatibilnost tigeciklina, razredčenega z 9 mg/ml (0,9%) natrijevim kloridom za injiciranje, pri injiciranju v podaljšek Y so dokazali za naslednja zdravila in vehikle: amikacin, dobutamin, dopaminijev hidroklorid, gentamicin, haloperidol, Ringerjev laktat, lidokainijev hidroklorid, metoklopramid, morfin, noradrenalin, piperacilin/tazobaktam (pripravek z EDTA), kalijev klorid, propofol, ranitidinijev hidroklorid, teofilin in tobramicin.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02377/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 8. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 6. 2017