

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
 Кратка характеристика на продукта - Приложение I
 Към Рег. № 20220034
 Регистрационен № В61ММНР-60312
 Дата на издаване 21-09-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тигециклин Ромфарм 50 mg прах за инфузионен разтвор
 Tigecycline Rompharm 50 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 mg тигециклин (tigecycline).
 След разтваряне 1 ml съдържа 10 mg тигециклин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор (прах за инфузия).
 Оранжев прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тигециклин е показан при възрастни и деца на възраст 8 години и повече за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Усложнени кожни и мекотъканни инфекции (Complicated skin and soft tissue infections, cSSTI), с изключение на инфектирано диабетно стъпало (вж. точка 4.4);
- Усложнени интраабдоминални инфекции (Complicated intra-abdominal infections, cIAI).

Тигециклин трябва да бъде прилаган само в случаите, когато други алтернативни антибиотици не са подходящи (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Трябва да се имат предвид официалните насоки за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчаната доза за възрастни е начална доза от 100 mg, последвана от 50 mg на всеки 12 часа за 5 до 14 дни.



Продължителността на терапията трябва да се ръководи от тежестта, мястото на инфекцията и клиничния отговор на пациента.

Деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години)

Тигециклин трябва да се използва само за лечение на пациенти на възраст 8 и повече години след консултация с лекар със съответен опит в лечението на инфекциозни заболявания.

Деца на възраст от 8 до <12 години: 1,2 mg/kg тигециклин на всеки 12 часа интравенозно до максимална доза 50 mg на всеки 12 часа в продължение на 5 до 14 дни.

Юноши на възраст от 12 до <18 години: 50 mg тигециклин на всеки 12 часа в продължение на 5 до 14 дни.

Старческа възраст

Не е необходима промяна на дозировката при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е основателна никаква промяна на дозировката при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child Pugh).

При пациентите (включително педиатричните пациенти) с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) дозата на тигециклин трябва да се намали с 50%. Дозата при възрастни трябва да се намали до 25 mg на всеки 12 часа след натоварващата доза от 100 mg. Пациентите с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) трябва да се лекуват с повишено внимание и да се следи как те реагират на лечението (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима никаква промяна на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти на хемодиализа (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Тигециклин Ромфарм при деца на възраст под 8 години не са установени. Липсват данни. Тигециклин Ромфарм не трябва да се прилага при деца на възраст под 8 години поради оцветяване на зъбите (вж. точки 4.4 и 5.1).

Начин на приложение

Тигециклин се прилага само чрез интравенозна инфузия за 30 до 60 минути (вж. точки 4.4 и 6.6). За предпочитане е при педиатрични пациенти тигециклин да бъде прилаган с продължителност на инфузията от 60 минути (вж. точка 4.4).

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания



Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациентите със свръхчувствителност към тетрациклинови антибиотици могат да имат свръхчувствителност към тигециклин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При клиничните проучвания за усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (сSSTI), усложнени интраабдоминални инфекции (сIAI), инфектирано диабетно стъпало, нозокомиална пневмония и проучванията при резистентни патогени, са установени числено по-високи стойности на смъртност при пациентите, лекувани с тигециклин, в сравнение с лекарствени продукти, използвани за сравнение. Причините за тези находки остават неизвестни, но не може да се изключат по-ниска ефикасност и безопасност в сравнение с лекарствените продукти, използвани за сравнение в проучването.

Суперинфекция

При клиничните проучвания при пациенти с сIAI, нарушеното заздравяване на оперативната рана е свързано със суперинфекция. Пациент, при който се проявява нарушено заздравяване, трябва да бъде наблюдаван за наличие на суперинфекция (вж. точка 4.8).

Пациентите, които развиват суперинфекции и в частност нозокомиална пневмония, най-често се асоциират с по-лоша прогноза. Пациентите трябва да се мониторира внимателно за развитието на суперинфекции. Ако след започване на лечението с Тигециклин Ромфарм се установи огнище на инфекцията, различно от сSSTI или сIAI, трябва да се обмисли прилагането на алтернативна антибактериална терапия, която е с доказана ефикасност при лечението на конкретната инфекция(и).

Анафилаксия

При тигециклин се съобщава за анафилактични/анафилактоидни реакции, които са потенциално животозастрашаващи (вж. точки 4.3 и 4.8).

Чернодробна недостатъчност

При пациенти, лекувани с тигециклин, се съобщават случаи на увреждане на черния дроб, предимно холестатично, включително и случаи на чернодробна недостатъчност с фатален изход. Въпреки че чернодробна недостатъчност може да възникне при пациенти, лекувани с тигециклин, поради съществуващи заболявания или съпътстващи лекарствени продукти, трябва да се има предвид и възможно участие на тигециклин (вж. точка 4.8).

Тетрациклинови антибиотици

Глицилциклиновите антибиотици са сходни по структура с тетрациклиновите антибиотици. Тигециклин може да предизвика нежелани реакции, подобни на тетрациклиновите антибиотици. Тези реакции могат да включват фоточувствителност, псевдотумор на мозъка, панкреатит и антианално действие, което води до повишена урея в кръвта, азотемия, ацидоза и хиперфосфатемия (вж. точка 4.8).

Панкреатит

Остър панкреатит, който може да бъде сериозен, е възникнал (честота: нечесто) при пациенти, лекувани с тигециклин (вж. точка 4.8). Диагнозата остър панкреатит трябва да се постави



предвид при пациенти, приемащи тигециклин, които развиват клинични симптоми, признаци или лабораторни аномалии, предполагащи остър панкреатит. Повечето от съобщените случаи се развиват след най-малко една седмица от лечението. Съобщава се за случаи при пациенти безизвестни рискови фактори за панкреатит. Пациентите обикновено се подобряват след спирането на тигециклин. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с тигециклин в случаите, в които се подозира за развитие на панкреатит.

Коагулопатия

Тигециклин може да удължи както протромбиновото време (РТ), така и активираното парциално тромбопластиново време (аРТТ). Освен това се съобщава за хипофибриногенемия при употребата на тигециклин. Поради това коагулационните параметри на кръвта, като РТ или други подходящи антикоагулационни изследвания, вкл. фибриноген в кръвта, трябва да се следят преди започване на лечение с тигециклин и редовно по време на лечението. Препоръчва се особено внимание при тежко болни пациенти и такива, които са на лечение с антикоагуланти (вж. точка 4.5).

Подлежащи заболявания

Опитът с употребата на тигециклин за лечение на инфекции при пациенти с тежки подлежащи заболявания е ограничен.

При клинични проучвания с cSSTI най-честият тип инфекция при лекуваните с тигециклин пациенти е целулит (58,6%), следван от големите абсцеси (24,9%). Не са включени пациентите с тежко подлежащо заболяване, като тези, които са имунокомпрометирани, пациентите с инфекции на декубитални язви или пациентите с инфекции, изискващи повече от 14 дни лечение (напр. некротизиращ фасциит). Включени са ограничен брой пациенти с коморбидни фактори като диабет (25,8%), периферна съдова болест (10,4%), интравенозна злоупотреба с наркотични вещества (4,0%) и HIV инфекция (1,2%). Също така липсва достатъчно опит с лечението на пациенти със съпътстваща бактериемия (3,4%). Затова е необходимо повишено внимание при лечение на такива пациенти. Резултатите от едно голямо проучване при пациенти с инфектирано диабетно стъпало показват, че тигециклин е по-малко ефективен от сравнителния продукт, следователно тигециклин не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 4.1).

При клинични проучвания с cIAI най-честият тип инфекция при лекуваните с тигециклин пациенти е усложненият апендицит (50,3%), следван от други не толкова чести диагнози, като усложнен холецистит (9,6%), перфорация на черво (9,6%), интраабдоминален абсцес (8,7%), перфорация на стомашна или дуоденална язва (8,3%), перитонит (6,2%) и усложнен дивертикулит (6%). От тези пациенти 77,8% имат хирургически установен перитонит. Има ограничен брой пациенти с тежки подлежащи заболявания, като например имунокомпрометирани пациенти с АРАСНЕ II скорове >15 (3,3%) или с хирургически установени множествени интраабдоминални абсцеси (11,4%). Липсва достатъчно опит с лечението на пациентите със съпътстваща бактериемия (5,6%). Затова е необходимо повишено внимание при лечение на такива пациенти.

Комбинираната антибактериална терапия трябва да се има предвид винаги, когато тигециклин трябва да се приложи на тежко болни пациенти с cIAI, възникнал клинично след клинично изъвена перфорация на черво, или пациенти с начален сепсис или септичен шок (вж. точка 4.8).



Ефектът на холестазата върху фармакокинетиката на тигециклин не е ясно установен. На екскрецията чрез жлъчката се падат приблизително 50% от общата екскреция на тигециклин. Затова пациентите с налична холестаза трябва да се следят внимателно.

При почти всички антибактериални средства се съобщава за псевдомембранозен колит, който може да е с различна тежест – от лек до животозастрашаващ. Затова е важно тази диагноза да се има предвид при пациентите, които развиват диария по време на или след приложението на което и да е антибактериално средство (вж. точка 4.8).

Употребата на тигециклин може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъби. Пациентите трябва да се следят внимателно по време на терапията. (вж. точка 4.8).

Резултатите от проучванията при плъхове с тигециклин показват промяна в цвета на костите. Тигециклин може да е свързан с трайна промяна в цвета на зъбите при хората, ако се използва по време на развитието на зъбите (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Клиничният опит от употребата на тигециклин за лечение на инфекции при педиатрични пациенти на възраст 8 години или по-възрастни е много ограничен (вж. точки 4.8 и 5.1). Следователно употребата при деца трябва да се ограничи до такива клинични ситуации, при които не се разполага с алтернативна антибактериална терапия.

Гаденето и повръщането са много чести нежелани реакции при деца и юноши (вж. точка 4.8). Трябва да се внимава за възможна дехидратация. За предпочитане е при педиатрични пациенти тигециклин да се прилага с продължителност на инфузията от 60 минути.

Често се съобщава за коремна болка при деца, какъвто е случаят и при възрастните. Коремната болка може да е показателна за панкреатит. При развитие на панкреатит лечението с тигециклин трябва да се прекрати.

Преди започване на лечението с тигециклин и редовно по време на лечението трябва да се мониторираат чернодробните функционални показатели, коагулационните параметри, хематологичните параметри, амилазата и липазата.

Тигециклин Ромфарм не трябва да се използва при деца под 8 годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност в тази възрастова група и поради това, че тигециклин може да е свързан с трайна промяна в цвета на зъбите (вж. точки 4.2 и 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Съвместното приложение на тигециклин и варфарин (25 mg единична доза) на здрави лица води до понижение на клирънса на R-варфарин и S-варфарин съответно с 40% и 23% и до повишение на AUC с 68% и 29%. Механизмът на това взаимодействие все още не е известен.



изяснен. Наличните данни не предполагат, че това взаимодействие може да доведе до значими промени в INR. Тъй като обаче тигециклин може да удължи както протромбиновото време (PT), така и активираното парциално тромбопластиново време (aPTT), съответните коагулационни тестове трябва да се следят внимателно, когато тигециклин се прилага заедно с антикоагуланти (вж. точка 4.4). Варфарин не повлиява фармакокинетичния профил на тигециклин.

Тигециклин не се метаболизира в значителна степен. Затова не се очаква клирънсът на тигециклин да се повлияе от активните вещества, които инхибират или индуцират активността на изоформите на CYP450. *In vitro* тигециклин не е нито конкурентен инхибитор, нито необратим инхибитор на CYP450 ензимите (вж. точка 5.2).

Тигециклин в препоръчаната доза не повлиява скоростта и степента на абсорбцията или клирънса на дигоксин (0,5 mg, последвани от 0,25 mg дневно), когато се прилага на здрави възрастни. Дигоксин не повлиява фармакокинетичния профил на тигециклин. Затова не е необходима промяна на дозировката, когато тигециклин се прилага с дигоксин.

При *in vitro* проучвания не се наблюдава никакъв антагонизъм между тигециклин и други честоизползвани класове антибиотици.

Едновременното използване на антибиотици с перорални контрацептиви може да направи пероралните контрацептиви по-малко ефективни.

Съпътстващото приложение на инхибитори на тигециклин и калциневрин, като такролимус или циклоспорин, може да доведе до повишаване на минималните серумни концентрации на инхибиторите на калциневрин. Поради това серумните концентрации на инхибитора на калциневрин трябва да се проследяват по време на лечението с тигециклин, за да се избегне лекарствена токсичност.

Въз основа на *in vitro* проучване тигециклин е Р-гр субстрат. Едновременното приложение с Р-гр субстрати (напр. кетоконазол или циклоспорин) или Р-гр индуктори (напр. рифампицин) може да повлияе на фармакокинетиката на тигециклин (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на тигециклин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Както е известно за тетрациклиновите антибиотици, тигециклин може да предизвика трайни дефекти на зъбите (потъмняване и дефекти на емала) и забавяне на процесите на осификация при фетуси, подложени на експозиция *in utero* по време на втората половина от бременността, и при деца под 8-годишна възраст поради натрупване в тъканите с интензивна обмяна на калций и образуване на калциеви хелатни комплекси (вж. точка 4.4). Тигециклин не трябва да се използва при бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с тигециклин.

Кърмене



Не е известно дали тигециклин/метаболитите се екскретират в човешката кърма. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на тигециклин/метаболитите в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с тигециклин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Въз основа на данните от AUC е установено, че тигециклин не повлиява репродуктивните способности или фертилитета при плъхове при експозиции до 4,7 пъти по-високи от дневната доза при хора. При женски плъхове, въз основа на данните от AUC, не са установени лекарствено-свързани ефекти върху яйчиците или периода на разгонване при експозиции до 4,7 пъти по-високи от дневната доза при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Може да настъпи замаяност и това може да има ефект върху шофирането и работата с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият брой на пациентите с cSSTI и cIAI, лекувани с тигециклин във фаза 3 и 4 клинични проучвания, е 2,393.

При клиничните проучвания най-честите нежелани реакции, възникващи по време на лечението с лекарствения продукт, са обратимо гадене (21%) и повръщане (13%), които обикновено възникват рано (на 1-2 ден от лечението) и по правило са леки или умерени по тежест.

Нежеланите реакции, за които се съобщава при тигециклин, включително от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, са представени в таблицата по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекстации		сепсис/септичен шок, пневмония, абсцеси,			



		инфекции			
Нарушения на кръвта и лимфната система		удължено активирано парциално тромбoplastинов време (aPTT), удължено протромбиново време (PT)	тромбоцитопения, повишено международно нормализирано отношение (INR)	хипофибриногенемия	
Нарушения на имунната система					анафилактични/анафилактоидни реакции* (вж. точки 4.3 и 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето		хипогликемия, хипопротеинемия			
Нарушения на нервната система		замаяност			
Съдови нарушения		флебит	тромбофлебит		
Стомашно-чревни нарушения	гадене, повръщане, диария	коремна болка, диспепсия, анорексия	остър панкреатит (вж. точка 4.4)		
Хепатобилиарни нарушения		повишена аспартат аминотрансфераза (AST) в серума и повишена аланин аминотрансфераза (ALT) в серума, хипербилирубинемия	жълтеница, увреждане на черния дроб, предимно холестатично		чернодробна недостатъчност* (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		сърбеж, обрив			тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson*



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		нарушено заздравяване на рани, реакция на мястото на инжектиране, главоболие	възпаление на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, флебит на мястото на инжектиране		
Изследвания		повишена амилаза в серума, повишена урея в кръвта			
*НЛР, идентифицирани при постмаркетинговия опит					

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции при класове антибиотици

Псевдомембранозен колит, който може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ (вж. точка 4.4).

Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъби (вж. точка 4.4).

Реакции при тетрациклинови антибиотици

Глицилциклиновите антибиотици са сходни по структура с тетрациклиновите антибиотици. Нежеланите реакции при тетрациклинови антибиотици може да включват фоточувствителност, псевдотумор на мозъка, панкреатит и антианаболно действие, което води до повишена урея в кръвта, азотемия, ацидоза и хиперфосфатемия (вж. точка 4.4).

Тигециклин може да се асоциира с постоянна промяна на цвета на зъбите, ако се използва по време на развитието на зъбите (вж. точка 4.4).

По време на фаза 3 и 4 клинични cSSTI и cIAI проучвания по-често се съобщава за свързани с инфекцията сериозни нежелани реакции при пациенти, лекувани с тигециклин (7,1%), в сравнение с лекарствени продукти, използвани за сравнение (5,3%). Наблюдавани са достоверни разлики при сепсис/септичен шок при тигециклин (2,2%) спрямо лекарствените продукти, използвани за сравнение (1,1%).

За абнормни стойности на АСАТ и АЛАТ при пациенти, лекувани с тигециклин, се съобщава по-често в посттерапевтичния период, в сравнение с пациентите, подложени на лечение с лекарствени продукти, използвани за сравнение, при които това се наблюдава по-често по време на самото лечение.

Във всички проучвания във фаза 3 и 4 (cSSTI и cIAI) смърт е настъпила при 2,4% (34/2206) от пациентите, приемали тигециклин, и 1,7% (37/2206) от пациентите, получаващи активни лекарствени продукти, използвани за сравнение.



Педиатрична популация

Налични са много ограничени данни от две фармакокинетични проучвания (вж. точка 5.2). Повреме на тези проучвания не са наблюдавани нови или неочаквани данни за безопасността на тигециклин.

В условията на открито фармакокинетично проучване с еднократна повишаваща се доза, е изследвана безопасността на тигециклин при 25 деца на възраст от 8 до 16 години, които наскоро са се възстановили от инфекции. Профилът на нежеланите реакции на тигециклин при тези 25 участници като цяло съответства на този при възрастните.

Безопасността на тигециклин е изследвана и в условията на открито фармакокинетично проучване с многократни повишаващи се дози при 58 деца на възраст от 8 до 11 години с cSSTI (n=15), cIAI (n=24) или придобита в общността пневмония (n=19). Профилът на нежеланите реакции на тигециклин при тези 58 участници като цяло съответства на този при възрастните, с изключение на гаденето (48,3%), повръщането (46,6%) и повишената липаза в серума (6,9%), за които наблюдаваните честоти при деца са по-високи, отколкото при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсва специална информация за лечение на предозирането. Интравенозното приложение на тигециклин в единична доза от 300 mg за 60 min при здрави доброволци води до повишена честота на гаденето и повръщането. Тигециклин не се отстранява в значителна степен чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални лекарствени продукти за системно приложение, тетрациклини, АТС код: J01AA12.

Механизъм на действие

Тигециклин като глицилциклинов антибиотик инхибира транслацията на



бактерии чрез свързване с 30S субединицата на рибозомите и блокиране на навлизането на аминок-ацил tRNA молекули в А мястото на рибозомата. Това предотвратява включването на аминокиселинни остатъци в удължаващи се пептидни вериги.

По правило тигециклин се приема за бактериостатичен. При 4 пъти по-висока от минималната инхибираща концентрация (МИК) се наблюдава понижение с 2 логаритмични единици в броя на колонии при тигециклин срещу *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Механизъм на резистентност

Тигециклин е в състояние да преодолее двата основни механизма на резистентност към тетрациклина, рибозомната протекция и ефлукса. Доказана е кръстосана резистентност между тигециклин и миноциклин-резистентни изолати сред *Enterobacteriaceae*, дължаща се на ефлуксните помпи за множествена лекарствена резистентност (MDR). Липсва таргетно базирана кръстосана резистентност между тигециклин и повечето класове антибиотици.

Тигециклин е податлив на хромозомно-кодирани помпи за ефлукс към множество лекарства на *Proteaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Патогените от семейство *Proteaceae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. и *Morganella* spp.) по правило са по-малко чувствителни към тигециклин отколкото останалите представители на *Enterobacteriaceae*. Понижената чувствителност в двете групи се приписва на свръхекспресията на неспецифичната AcrAB ефлуксна помпа за множество лекарства. Понижената чувствителност при *Acinetobacter baumannii* се приписва на свръхекспресията на AdeABC ефлуксната помпа.

Прагови стойности

Праговите стойности на минималната инхибираща концентрация (МИК), установени от Европейската комисия за изследване на чувствителността към антимикробни средства (EUCAST), са както следва:

Staphylococcus spp. $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ и $R > 0,5 \text{ mg/l}$
Streptococcus spp. различни от *S. pneumoniae* $S \leq 0,25 \text{ mg/l}$ и $R > 0,5 \text{ mg/l}$
Enterococcus spp. $S \leq 0,25 \text{ mg/l}$ и $R > 0,5 \text{ mg/l}$
Enterobacteriaceae $S \leq 1^{(*)} \text{ mg/l}$ и $R > 2 \text{ mg/l}$

(*) Тигециклин има понижена *in vitro* активност срещу *Proteus*, *Providencia* и *Morganella* spp.

За анаеробните бактерии има клинични доказателства за ефикасността при полимикробни интраабдоминални инфекции, но липсва връзка между стойностите на МИК, ФК/ФД данните и клиничните резултати. Затова не е дадена прагова стойност за чувствителността. Трябва да се отбележи, че разпределенията на МИК за микроорганизмите от родовете *Bacteroides* и *Clostridium* са широки и могат да включват стойности над 2 mg/l тигециклин.

Доказателствата за клиничната ефикасност на тигециклин срещу ентерококи са ограничени. Въпреки това е доказано, че полимикробните интраабдоминални инфекции реагират на лечението с тигециклин при клинични проучвания.

Чувствителност



Честотата на придобитата резистентност може да варира на географски принцип и във времето за избрани видове и е желателна местна информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се търси експертен съвет, когато местната честота на резистентността е такава, че използването на средството при поне някои типове инфекции е под въпрос.

Патоген
Обичайно чувствителни видове
<u>Грам-позитивни аероби</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Група <i>Streptococcus anginosus</i> * (включва <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> и <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Стрептококи от група <i>Viridans</i>
<u>Грам-негативни аероби</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Анаероби</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Видове, за които придобитата резистентност може да е проблем
<u>Грам-негативни аероби</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <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>
<u>Анаероби</u> Група <i>Bacteroides fragilis</i> †
Микроорганизми с унаследена резистентност
<u>Грам-негативни аероби</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

*означава видове, срещу които се счита, че активността е задоволително показана при клиничните проучвания.



† вж. точка 5.1, Прагови стойности по-горе.

Електрофизиология на сърцето

Не е установен значим ефект на единична интравенозна доза тигециклин 50 mg или 200 mg върху QTc интервала в условията на рандомизирано, плацебо- и активно-контролирано, четирираменно, кръстосано задълбочено проучване на QTc при 46 здрави участници.

Педиатрична популация

В условията на открито проучване с многократни повишаващи се дози при 39 деца на възраст от 8 до 11 години с cIAI или cSSTI е приложен тигециклин (0,75, 1 или 1,25 mg/kg). Всички пациенти са получавали тигециклин интравенозно в продължение на минимум 3 последователни дни до максимум 14 последователни дни, с опция да бъдат прехвърлени на перорален антибиотик на ден 4 или по-късно.

Клиничното излекуване е оценявано между 10 и 21 дни след прилагане на последната доза от лечението. Кратко обобщение на резултатите за клиничните отговори в модифицираната intent-to treat (mITT) популация, е представено в следната таблица.

Клинично излекуване, mITT популация			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Показание	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)
Общо	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Представените по-горе данни за ефикасност трябва да бъдат приемани предпазливо, тъй като в това проучване е било разрешено едновременно прилагане на други антибиотици. В допълнение, трябва да се вземе предвид и по-малкият брой пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тигециклин се прилага интравенозно и затова има 100% бионаличност.

Разпределение

Свързването на тигециклин *in vitro* към плазмените белтъци варира от приблизително 71% до 89% при концентрациите, наблюдавани в клиничните проучвания (0,1 до 1,0 µg/ml). Фармакокинетичните проучвания при животни и хора показват, че тигециклин лесно се разпределя в тъканите.

При плъхове, получаващи единични или многократни дози от ¹⁴C-тигециклин, радиоактивността е добре разпределена в повечето тъкани, като най-високата обща експозиция се наблюдава в костния мозък, слюнчените жлези, щитовидната жлеза, слезката и бъбреците. При хора стационарният обем на разпределение на тигециклин е средно 500 до 700 l (7 до 9 l/kg), което показва, че тигециклин се разпределя в голяма степен извън плазмения обем и се концентрира в тъканите.

Липсват данни дали тигециклин може да премине кръвно-мозъчната бариера при хора.



При клинично-фармакологичните проучвания, използващи терапевтична схема на дозировка от 100 mg, последвани от 50 mg на всеки 12 часа, равновесната C_{max} концентрация на тигециклин всерума е 866 ± 233 ng/ml за 30 минутните инфузии и 634 ± 97 ng/ml за 60 минутните инфузии.

Стационарната AUC_{0-12h} е 2349 ± 850 ng•h/ml.

Биотрансформация

Средно се изчислява, че по-малко от 20% от тигециклин се метаболизира преди екскрецията. При здрави доброволци от мъжки пол след приложение на ^{14}C -тигециклин непромененият тигециклин е основният ^{14}C -маркиран материал, отделен в урината и фекалиите, но се откриват също един глюкуронид, един N-ацетил метаболит и един епимер на тигециклина.

In vitro проучванията върху човешки чернодробни микrozоми показват, че тигециклин не инхибира метаболизма, медиран от който и да е от следните 6 цитохром P450 (CYP) изоформи: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 чрез конкурентно инхибиране. Освен това тигециклин не показва НАДФН-зависимост при инхибирането на CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, което предполага липса на инхибиране на тези CYP ензими на базата на механизма на действие.

Елиминиране

Отделянето на общата радиоактивност във фекалиите и урината след приложението на ^{14}C -тигециклин показва, че 59% от дозата се елиминира чрез екскреция с жлъчката/фекалиите, а 33% се екскретира в урината. Като цяло основният път на елиминиране за тигециклин е жлъчната екскреция на непроменения тигециклин. Глюкуронирането и бъбречната екскреция на непроменения тигециклин са второстепенни пътища.

Общият клирънс на тигециклин е 24 l/h след интравенозна инфузия. Бъбречният клирънс е приблизително 13% от общия клирънс. Тигециклин показва полиекспонентно елиминиране отсерума със среден терминален полуживот на елиминиране след многократни дози от 42 часа, въпреки че съществува голяма вариабилност между отделните индивиди.

In vitro проучвания с използване на Caco-2 клетки показват, че тигециклин не инхибира транспорта на дигоксин, което предполага че тигециклин не е инхибитор на P-гликопротеина (P-gp). Тази *in vitro* информация съответства с липсата на ефект на тигециклин върху клирънса на дигоксин, отбелязана в проучването за лекарствени взаимодействия *in vivo*, описано по-горе (вж. точка 4.5).

Тигециклин е субстрат на P-gp, въз основа на *in vitro* проучване с използване на клетъчна линия, свръхекспресираща P-gp. Потенциалният принос на P-gp-медирания транспорт към разпределението на тигециклин *in vivo* не е установен. Едновременното приложение на P-гринхибитори (напр. кетоназол или циклоспорин) или P-гр индуктори (напр. рифампицин) може да повлияе на фармакокинетиката на тигециклин.

Специални популации



Чернодробно увреждане

Фармакокинетичното разпределение на тигециклин след еднократно приложение не се променя при пациенти с леко чернодробно увреждане. Системният клирънс на тигециклин обаче е понижен съответно с 25% и 55% и полуживотът на тигециклин е удължен съответно с 23% и 43% при пациентите с умерено или тежко чернодробно увреждане (клас В и С по Child Pugh) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичното разпределение на тигециклин след еднократно приложение не се променя при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min, $n=6$). При тежко бъбречно увреждане AUC е с 30% по-висока отколкото при лица с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Не се наблюдават общи различия във фармакокинетиката между здрави лица в старческа възраст и по-млади хора (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на тигециклин е изследвана при две проучвания. В първото проучване са включени деца на възраст 8-16 години ($n=24$), които са получавали еднократна доза тигециклин (0,5, 1, или 2 mg/kg до максимална доза съответно 50 mg, 100 mg и 150 mg), приложена интравенозно за 30 минути. Второто проучване е проведено при деца на възраст от 8 до 11 години, които са получавали многократни дози тигециклин (0,75, 1, или 1,25 mg/kg до максимална доза от 50 mg) на всеки 12 часа, приложени интравенозно за 30 минути. При тези проучвания не е прилагана натоварваща доза. Фармакокинетичните параметри са обобщени в таблицата по-долу:

Доза нормализирана до 1 mg/kg средна $\pm$ стандартно отклонение Tigecycline C _{max} и AUC при деца			
Възраст (години)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Еднократна доза			
8 – 11	8	3881 $\pm$ 6637	4034 $\pm$ 2874
12 – 16	16	8508 $\pm$ 11433	7026 $\pm$ 4088
Многократна доза			
8 – 11	42	1911 $\pm$ 3032	2404 $\pm$ 1000
* еднократна доза AUC _{0-∞} , многократна доза AUC _{0-12h}			

Прицелната AUC_{0-12h} при възрастни след препоръчителната натоварваща доза от 100 mg и 50 mg на всеки 12 часа, е била приблизително 2500 ng•h/ml.

Популационният фармакокинетичен анализ на двете проучвания посочва телесното тегло като ковариата на клирънса на тигециклин при децата на възраст 8 години и по-възрастни. Вероятно схеми на дозиране по 1,2 mg/kg тигециклин на всеки 12 часа (до максимална доза 50 mg на всеки 12 часа) при деца на възраст от 8 до <12 години и по 50 mg на всеки 12 часа при юноши на възраст от 12 до <18 години, ще имат за резултат експозиции, равни на експозициите, които се наблюдават при възрастни, лекувани с одобрената схема на приложение.



При няколко деца в рамките на тези проучвания са наблюдавани стойности на C_{max} , по-високи отколкото при възрастни пациенти. Следователно трябва да се внимава по отношение на скоростта на инфузия на тигециклин при деца и юноши.

Пол

Няма клинично значими разлики в клирънса на тигециклин между мъже и жени. Изчислено е, че AUC е с 20% по-голяма при жени отколкото при мъже.

Раса

Няма никакви разлики в клирънса на тигециклин въз основа на расата.

Тегло

Клирънсът, преизчисленият за теглото клирънс и AUC не се различават значително между пациентите с различно телесно тегло, включително при тези, тежащи ≥ 125 kg. AUC е с 24% по-малка при пациентите, тежащи ≥ 125 kg. Липсват данни за пациентите, тежащи 140 kg и повече.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията за токсичност при многократно приложение на плъхове и кучета са наблюдавани намаляване и атрофия на лимфните възли, слезката и тимуса, понижени еритроцити, ретикулоцити, левкоцити и тромбоцити при хипоцелуларитет на костния мозък и нежелани реакции от бъбреците и стомашно-чревния тракт при експозиция на тигециклин от съответно 8 и 10 пъти над дневната доза за хора въз основа на AUC при плъхове и кучета.

Две седмици след приложението се установява, че тези промени са обратими.

Наблюдавано е оцветяване на костите при плъхове, което не е обратимо до две седмици след приложението.

Резултатите от проучванията при животни показват, че тигециклин преминава през плацентата и се открива в тъканите на фетуса. При проучванията за репродуктивна токсичност с тигециклин се наблюдава понижено тегло на фетусите при плъхове и зайци (със свързано забавяне на осификацията). Тигециклин не е тератогенен при плъхове или зайци. Въз основа на данните от AUC е установено, че тигециклин не повлиява репродуктивните способности или фертилитета при плъхове при експозиции до 4,7 пъти по-високи от дневната доза при хора. При женски плъхове, въз основа на данните от AUC, не са установени лекарствено-свързани ефекти върху яйчниците или периода на разгонване при експозиции до 4,7 пъти по-високи от дневната доза при хора.

Резултатите от проучванията при животни с използване на ^{14}C -маркиран тигециклин показват, че тигециклин се екскретира в голяма степен чрез кърмата на лактиращи плъхове. Съгласно ограничената перорална бионаличност на тигециклин системната експозиция на тигециклин е малка или липсва напълно при кърмачета в резултат на експозиция чрез майчината кърма.

Не са извършвани доживотни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на тигециклин, но краткосрочните проучвания за генотоксичност на тигециклин



са негативни.

Болусното интравенозно приложение на тигециклин се свързва с хистаминов отговор при проучванията с животни. Тези ефекти се наблюдават при експозиции от 14 и 3 пъти над дневната доза за хора въз основа на AUC съответно при плъхове и кучета.

Не са наблюдавани доказателства за фоточувствителност при плъхове след приложение на тигециклин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Тигециклин не трябва да се прилага едновременно през същата трипътна система с: амфотерицин Б, амфотерицин В липиден комплекс, диазепам, езомепразол, омепразол и интравенозни разтвори, които биха могли да доведат до увеличение на pH над 7.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

След разтваряне и разреждане в сак или друг подходящ инфузионен контейнер (напр. стъклена бутилка), тигециклин трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах, напълнен в прозрачен, безцветен стъклен флакон тип I, затворен с тъмно сива, силиконизирана, бромобутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка с бяло, пластмасово отчупващо се капаче.

Тигециклин Ромфарм може да бъде опакован, както следва:

- Един флакон с една листовка е опакован в картонена кутия или
- Десет флакона (две PVC/PET/PE защитни опаковки съдържащи 5 флакона) са опаковани в картонена кутия с една листовка



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прахът трябва да се разтвори с 5,3 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) или Рингер лактат инжекционен разтвор, за да се достигне концентрация на тигециклин от 10 mg/ml. Флаконът трябва да се завърти внимателно, докато лекарственият продукт се разтвори. След това 5 ml от приготвения разтвор трябва незабавно да се изтеглят от флакона и да се добавят към сак за интравенозни инфузии от 100 ml или друг подходящ инфузионен контейнер (напр. стъклена бутилка).

За доза от 100 mg да се разтворят два флакона в сак за интравенозна инфузия от 100 ml или друг подходящ инфузионен контейнер (напр. стъклена бутилка). Забележка: Флаконът съдържа 6% над дозата. Затова 5 ml от приготвения разтвор са еквивалентни на 50 mg от активното вещество.

Приготвеният разтвор трябва да бъде бистър и жълтооранжев на цвят и ако не е, разтворът трябва да се изхвърли. Парентералните продукти трябва да се проверяват визуално за частици и промяна цвета (напр. зелен или черен) преди приложение.

Тигециклин трябва да се прилага интравенозно чрез самостоятелна линия или трипътна система. Ако се използва същата интравенозна линия за последваща инфузия на няколко активни вещества, линията трябва да се промие преди и след инфузията на тигециклин или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или с инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%). Инжектирането трябва да се направи с инфузионен разтвор, съвместим с тигециклин и който и да е друг(и) лекарствен(и) продукт(и) през тази обща линия (вж. точка 6.2).

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба; неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Съвместимите интравенозни разтвори включват: инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) и Рингер лактат инжекционен разтвор.

При прилагане чрез трипътна система съвместимостта на тигециклин, разтворен в инжекционен разтвор на натриев хлорид 0,9%, е доказана със следните лекарствени продукти или разредители: амикацин, добутамин, допамин хидрохлорид, гентамицин, халоперидол, Рингер лактат разтвор, лидокаин хидрохлорид, метоклопрамид, морфин, норепинефрин, пиперацилин/тазобактам (състав с EDTA), калиев хлорид, пропофол, ранитидин хидрохлорид, теофилин и тобрамицин.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.

Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния



8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2022

