

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tigecycline Mylan 50 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje tigecyclinum 50 mg.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku tigecyclinum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok (prášek na infuzi).
Oranžový až oranžovočervený lyofilizovaný koláč nebo prášek bez viditelných známek kontaminace.

Hodnota pH rekonstituovaného roztoku se pohybuje mezi 4,0 a 6,0 a osmolalita se pohybuje v rozmezí 240 - 320 mosm/kg v závislosti na rekonstitučním rozpouštědle.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tigecycline Mylan je indikován k léčbě dospělých pacientů a dětí ve věku od osmi let s následujícími infekcemi (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované infekce kůže a měkkých tkání (cSSTI) s vyloučením infekcí diabetické nohy (viz bod 4.4);
- komplikované intraabdominální infekce (cIAI).

Přípravek Tigecycline Mylan má být podáván pouze v situacích, kdy nejsou jiná antibiotika vhodná (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se správného podávání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je iniciační dávka 100 mg následovaná dávkou 50 mg každých 12 hodin po dobu 5 až 14 dnů.

Děti a dospívající (ve věku od 8 do 17 let)

Děti ve věku 8 až < 12 let: 1,2 mg/kg tigecyklinu každých 12 hodin intravenózně až do maximální dávky 50 mg každých 12 hodin po dobu 5 až 14 dnů.

Dospívající ve věku 12 až < 18 let: 50 mg tigecyklinu každých 12 hodin po dobu 5 až 14 dnů.

Trvání léčby se má řídit závažností infekce, lokalizací infekce a klinickou odpovědí pacienta.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až se středně těžkou poruchou funkce jater (stadium Child-Pugh A a stadium Child-Pugh B) není nutná úprava dávkování.

U pacientů (včetně pediatrických) s těžkou poruchou funkce jater (stadium Child-Pugh C) je třeba dávku tigecyklinu snížit o 50 %. Dávku u dospělých je třeba snížit na 25 mg každých 12 hodin po iniciální dávce 100 mg. Pacienty s těžkou poruchou funkce jater (stadium Child-Pugh C) je třeba léčit obezřetně a sledovat jejich odpověď na léčbu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů, kteří podstupují hemodialýzu, není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tigecyklinu u dětí ve věku do 8 let nebyla stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici. Tigecyklin se nemá používat u dětí ve věku do 8 let z důvodu zbarvení zubů (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Tigecyklin se podává pouze intravenózní infuzí po dobu 30 až 60 minut (viz body 4.4 a 6.6).

Pediatrickým pacientům se má tigecyklin podávat, pokud možno infuzí trvajících déle než 60 minut (viz bod 4.4).

Pokyny pro rekonstituci a naředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1. Pacienti, kteří jsou hypersenzitivní na tetracyklinovou skupinu antibiotik, mohou být hypersenzitivní na tigecyklin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V klinických studiích u komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání (cSSTI), komplikovaných intraabdominálních infekcí (cIAI), infekcí diabetické nohy, nozokomiální pneumonie a studiích s rezistentními patogeny byla pozorována numericky vyšší míra úmrtnosti mezi pacienty léčenými tigecyklinem v porovnání s léčbou srovnávacími léky. Příčiny těchto zjištění zůstávají neznámé, ale nelze vyloučit horší účinnost a bezpečnost než u srovnávacích léků.

Superinfekce

V klinických studiích je zhoršené hojení operačních ran u pacientů s komplikovanými intraabdominálními infekcemi (cIAI) spojováno se superinfekcí. Pacient, u kterého se rozvíjí zhoršené hojení ran, musí být sledován pro detekci superinfekce (viz bod 4.8).

U pacientů, u kterých se vyvinula superinfekce, zejména nozokomiální pneumonie, se zdají být výsledky léčby horší. Pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli rozvoji superinfekce. Pokud je po zahájení léčby tigecyklinem zjištěn jiný zdroj infekce než komplikovaná infekce kůže a měkkých tkání nebo komplikovaná intraabdominální infekce, je třeba zvážit zahájení alternativní antibakteriální terapie, která prokázala účinnost při léčbě přítomné(ých) infekce(í) specifického typu.

Anafylaxe

Po podání tigecyklinu byly hlášeny anafylaktické/anafylaktoidní reakce potenciálně život ohrožující (viz body 4.3 a 4.8).

Selhání jater

U pacientů léčených tigecyklinem byly hlášeny případy poškození jater převážně cholestatického charakteru včetně některých případů selhání jater s fatálním průběhem. Jelikož u pacientů léčených tigecyklinem může dojít k selhání jater kvůli základním chorobám nebo souběžnému podávání léčivých přípravků, má být zvážen možný přínos tigecyklinu (viz bod 4.8).

Tetracyklinová skupina antibiotik

Antibiotika glycylycyklinové skupiny jsou strukturálně podobná tetracyklinové skupině antibiotik. Tigecyklin může mít nežádoucí účinky podobné tetracyklinové skupině antibiotik. Tyto reakce mohou zahrnovat fotosenzitivitu, pseudotumor cerebri, pankreatitidu a - antianabolické působení, které má za následek zvýšenou hladinu dusíku močoviny v krvi, azotemii, acidózu a hyperfosfatemii (viz bod 4.8).

Pankreatitida

Ve spojitosti s léčbou tigecyklinem (viz bod 4.8) se vyskytla akutní pankreatitida, která může být závažná (četnost: méně časté). Na diagnózu akutní pankreatitidy je třeba myslet u pacientů používajících tigecyklin, u nichž se vyvinou klinické příznaky, známky nebo laboratorní anomálie vyvolávající podezření na akutní pankreatitidu. Většina hlášených případů se vyvinula minimálně po jednom týdnu léčení. Tyto případy byly hlášeny u pacientů bez známého rizika akutní pankreatitidy. Po ukončení podávání tigecyklinu se obvykle stav pacientů zlepšuje. Při podezření na vývoj pankreatitidy je třeba uvažovat o ukončení léčby tigecyklinem.

Koagulopatie

Tigecyklin může prodloužit protrombinový čas (PT) i aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Dále byla při použití tigecyklinu hlášena hypofibrinogenemie. Před zahájením léčby tigecyklinem a pravidelně během léčby se proto musí kontrolovat parametry koagulace krve, například PT nebo jiný vhodný koagulační test, včetně fibrinogenu v krvi. Speciální péče se doporučuje u vážně nemocných pacientů a pacientů užívajících také antikoagulancia (viz bod 4.5).

Základní choroby

Zkušenosti s podáváním tigecyklinu při léčbě infekcí u pacientů se závažnými základními chorobami jsou omezeny.

V klinických studiích s cSSTI byla nejčastějším typem infekce u pacientů léčených tigecyklinem celulitida (58,6 %), následovaná velkými abscesy (24,9 %). Pacienti se závažnými základními chorobami, jako například pacienti s poruchami imunity, pacienti s infikovanými proleženinami nebo pacienti, kteří měli infekce vyžadující léčbu delší než 14 dnů (například nekrotizující fasciitidu), nebyli do studie zařazeni. Do studie byl zařazen omezený počet pacientů s komorbidními faktory, jako je například diabetes mellitus (25,8 %), onemocnění periferních cév (10,4 %), abusus intravenózních látek (4,0 %) a pozitivní infekce HIV (1,2 %). Omezené zkušenosti jsou také dostupné při léčbě pacientů se současnou bakteriemií (3,4 %). Proto se při léčení těchto pacientů doporučuje opatrnost. Výsledky rozsáhlé studie u pacientů s infekcí diabetické nohy ukázaly, že tigecyklin byl méně účinný než srovnávací lék, u těchto pacientů se proto nedoporučuje podávat tigecyklin (viz bod 4.1).

V klinických studiích cIAI byla nejčastějším typem infekce u pacientů léčených tigecyklinem komplikovaná apendicitida (50,3 %), následovaná dalšími diagnózami hlášenými méně častěji, jako například komplikovaná cholecystitida (9,6 %), perforace střev (9,6 %), intraabdominální absces (8,7 %), perforace žaludečního nebo dvanáctíkového vředu (8,3 %), peritonitida (6,2 %) a komplikovaná divertikulitida (6,0 %). Z těchto pacientů mělo 77,8 % chirurgicky zjevnou peritonitidu. Počet pacientů se závažnými základními chorobami, jako jsou například pacienti s poruchami imunity, pacienti se skóre APACHE II > 15 (3,3 %) a chirurgicky zjevnými mnohočetnými

intraabdominálními abscesy (11,4 %) byl omezen. Omezené zkušenosti jsou také dostupné při léčbě pacientů se současnou bakteriemií (5,6 %). Proto se při léčení těchto pacientů doporučuje opatrnost.

Je třeba zvážit použití kombinované antibakteriální terapie, kdykoliv má být tigecklylin podáván vážně nemocným pacientům s cIAI, které jsou sekundární při klinicky zjevné perforaci střev, nebo pacientům s počínající sepsí či septickým šokem (viz bod 4.8).

Účinek cholestázy na farmakokinetiku tigecklylinu nebyl dosud náležitě stanoven. Žlučovými cestami se vyloučí přibližně 50 % z celkově vyloučeného tigecklylinu. Proto je nutné pacienty s příznaky cholestázy pečlivě sledovat.

Při podávání téměř všech antibakteriálních přípravků byla hlášena pseudomembranózní kolitida a její závažnost se může pohybovat v rozsahu od mírné až k život ohrožující. Proto je důležité o této diagnóze uvažovat u pacientů, u kterých se během podávání jakéhokoliv antibakteriálního přípravku nebo po něm vyskytne průjem (viz bod 4.8).

Podávání tigecklylinu může mít za následek přerůstání organismů, které nejsou na přípravek citlivé, včetně mykotických. Během léčby je třeba pacienty pečlivě sledovat. (viz bod 4.8).

Výsledky studií na laboratorních potkanech s tigecklylinem prokázaly změny zbarvení kostí. U lidí může být používání tigecklylinu doprovázeno trvalým zbarvením zubů, jestliže je používán během vývoje zubů (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Klinické zkušenosti s použitím tigecklylinu k léčbě infekcí u pediatrických pacientů ve věku 8 let a starších jsou velmi omezené (viz body 4.8 a 5.1). Proto se má použití u dětí omezit na klinické situace, kdy není k dispozici žádná jiná alternativní antibakteriální terapie.

U dětí a dospívajících jsou velmi častými nežádoucími účinky nauzea a zvracení (viz bod 4.8). Je třeba dávat pozor na možnou dehydrataci. Pediatrickým pacientům se má tigecklylin pokud možno podávat infuzí trvající déle než 60 minut.

Stejně jako u dospělých je i u dětí často hlášena bolest břicha. Bolest břicha může být známkou pankreatitidy. Pokud se rozvine pankreatitida, léčbu tigecklylinem je nutné přerušit.

Před zahájením léčby tigecklylinem a pravidelně během léčby se mají kontrolovat jaterní testy, koagulační parametry, hematologické parametry, hladiny amylázy a lipázy.

Přípravek Tigecycline Mylan se nemá podávat dětem mladším 8 let z důvodu chybějících údajů o bezpečnosti a účinnosti v této věkové skupině a proto, že tigecklylin může být spojen s trvalým zbarvením zubů (viz bod 4.8).

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podávání tigecklylinu a warfarinu (jednorázově 25 mg) zdravým dobrovolníkům mělo za následek pokles clearance R-warfarinu a S-warfarinu o 40 % a 23 % a zvýšení AUC o 68 % a 29 %, v daném pořadí. Mechanismus této interakce není dosud objasněn. Dostupná data nesvědčí pro to, že

tato interakce může mít za následek významné změny INR. Ale protože tigecyklin může prodloužit jak protrombinový čas (PT), tak aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), je nutné důkladně sledovat příslušné koagulační testy, když je tigecyklin podáván současně s antikoagulancii (viz bod 4.4). Warfarin neovlivnil farmakokinetický profil tigecyklinu.

Tigecyklin není extenzivně metabolizován. Proto se nepředpokládá, že bude clearance tigecyklinu ovlivněna léčivými látkami, které inhibují, nebo indukují aktivitu izoforem CYP450. Tigecyklin není kompetitivním inhibitorem, ani ireverzibilním inhibitorem enzymů CYP450 *in vitro* (viz bod 5.2).

Při podávání zdravým dospělým osobám neovlivňoval tigecyklin v doporučené dávce rychlost nebo rozsah absorpce či clearance digoxinu (dávka 0,5 mg následovaná 0,25 mg denně). Digoxin neovlivňoval farmakokinetický profil tigecyklinu. Není tedy nutné upravovat dávkování při podávání tigecyklinu s digoxinem.

Současné podávání antibiotik a perorálních kontraceptiv může snížit účinnost perorálních antikoncepčních přípravků.

Souběžné podávání tigecyklinu a inhibitorů kalcineurinu, jako jsou takrolimus nebo cyklosporin, může vést ke zvýšení minimálních koncentrací inhibitorů kalcineurinu v séru. Během léčby tigecyklinem je proto třeba monitorovat sérové koncentrace inhibitoru kalcineurinu, aby nedošlo k projevu toxických účinků léku.

Na základě výsledků *in vitro* studie je tigecyklin substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Současné podávání inhibitorů P-gp (např. ketokonazol nebo cyklosporin) nebo induktorů P-gp (např. rifampicin) může ovlivnit farmakokinetiku tigecyklinu (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou žádné nebo jen omezené údaje o podávání tigecyklinu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Jak je u tetracyklinové skupiny antibiotik známo, tigecyklin může také indukovat trvalé poškození zubů (změny zbarvení a defekty skloviny) a opoždění osifikace u plodů exponovaných *in utero* během druhé poloviny těhotenství a u dětí mladších osmi let, způsobené obohacením tkání s vysokým metabolickým obrátem vápníku a tvorbou chelátových komplexů vápníku (viz bod 4.4). Tigecyklin lze v těhotenství použít pouze tehdy, vyžaduje-li to klinický stav ženy.

Kojení

Není známo, zda jsou tigecyklin/metabolity vylučovány do mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování tigecyklinu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání tigecyklinu.

Fertilita

Účinky tigecyklinu na fertilitu u lidí nebyly zkoumány. Neklinické studie provedené s tigecyklinem u potkanů nenaznačují škodlivé účinky z hlediska fertility či reprodukční schopnosti. U samic potkanů nebyly zjištěny žádné s lékem související účinky na vaječníky nebo na reprodukční cykly při expozicích odpovídajících až – 4,7násobku denní dávky pro člověka stanovené na základě AUC (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mohou se objevit závratě, a to může mít vliv na řízení a obsluhu strojů (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Celkový počet cSSTI a cIAI pacientů léčených tigecyklinem ve fázi III a IV klinických studií byl 2 393.

V klinických hodnoceních byly nejčastější nežádoucí účinky, které se vztahovaly k léčbě, reverzibilní nauzea (21 %) a zvracení (13 %), které obvykle nastaly časně (v 1. a 2. dnu podávání léčby) a zpravidla byly mírné, nebo středně závažné.

Nežádoucí účinky hlášené u tigecyklinu v klinických studiích a v postmarketingovém používání jsou uvedeny v tabulce níže:

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Sepse/septický šok, pneumonie, absces, infekce			
Poruchy krve a lymfatického systému		Prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), prodloužený protrombinový čas (PT)	Trombocytopenie, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr (INR)	Hypofibrinogenemie	
Poruchy imunitního systému					Anafylaktická/anafylaktoidní reakce (viz body 4.3 a 4.4)
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie, hypoproteinemie			
Poruchy nervového systému		Závratě			
Cévní poruchy		Flebitida	Tromboflebitida		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, průjem	Bolest břicha, dyspepsie, anorexie	Akutní pankreatitida (viz bod 4.4)		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) v séru a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT) v séru, hyperbilirubinemi	Ikterus, poškození jater, většinou cholestatické		Jaterní selhání* (viz bod 4.4)

		e			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus, vyrážka			Závažné kožní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Zhoršení hojení, reakce v místě injekce, bolest hlavy	Zánět v místě injekce, bolest v místě injekce, edém v místě injekce, flebitida v místě injekce		
Vyšetření		Zvýšená hladina amylázy v séru, zvýšená hladina dusíku močoviny v krvi (BUN)			
* Identifikace NÚ v postmarketingovém období					

Popis vybraných nežádoucích účinků

Skupinové účinky antibiotik

Pseudomembranózní kolitida, která se může pohybovat v rozsahu od mírné až k život ohrožující (viz bod 4.4).

Přerůstání necitlivých mikroorganismů, včetně plísní (viz bod 4.4).

Skupinové účinky tetracyklinů

Antibiotika glycylycyklinové skupiny jsou strukturálně podobná tetracyklinové skupině antibiotik. Nežádoucí účinky tetracyklinových antibiotik mohou zahrnovat fotosenzitivitu, pseudotumor cerebri, pankreatitidu a antianabolické působení, které má za následek zvýšenou hladinu dusíku močoviny v krvi, azotemii, acidózu a hyperfosfatemii (viz bod 4.4).

Pokud je tigecklylin podáván v průběhu vývoje zubů, může vést k trvalému zbarvení zubů (viz bod 4.4).

Ve fázi III a IV klinických studií s cSSTI a cIAI byly závažné nežádoucí účinky související s infekcí častěji hlášeny u pacientů léčených tigecklylinem (7,1 %) oproti pacientům léčených srovnávacími léky (5,3 %). Byly pozorovány významné rozdíly ve výskytu sepse/septického šoku při podávání tigecklylinu (2,2 %) oproti podávání srovnávacích léků (1,1 %).

Abnormality AST a ALT u pacientů léčených tigecklylinem byly hlášeny častěji v období po léčbě než v tomtéž období u pacientů léčených srovnávacím lékem, kde se vyskytovaly častěji při léčbě.

Ve všech studiích (komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání (cSSTI) a komplikovaných intraabdominálních infekcí (cIAI)) fáze III a IV, došlo k úmrtí u 2,4 % (54/2216) pacientů léčených tigecklylinem a u 1,7 % (37/2206) pacientů dostávajících aktivní srovnávací lék.

Pediatrická populace

Velmi omezené údaje o bezpečnosti byly k dispozici ze dvou farmakokinetických studií (viz bod 5.2). Žádná nová nebo neočekávaná bezpečnostní rizika nebyla v těchto studiích s tigecklylinem pozorována.

V otevřené farmakokinetické studii s jednorázovou stoupající dávkou byla bezpečnost tigecyklinu zkoumána u 25 dětí ve věku 8 až 16 let, které se nedávno zotavily z infekce. Profil nežádoucích účinků tigecyklinu u těchto 25 subjektů byl obecně ve shodě s profilem u dospělých.

Bezpečnost tigecyklinu byla rovněž zkoumána v otevřené farmakokinetické studii s opakovanou stoupající dávkou u 58 dětí ve věku 8 až 11 let s cSSTI (n = 15), cIAI (n = 24) nebo s komunitní pneumonií (n = 19). Profil nežádoucích účinků tigecyklinu u těchto 58 subjektů byl obecně ve shodě s profilem u dospělých s výjimkou nauzey (48,3 %), zvracení (46,6 %) a zvýšených hladin lipázy v séru (6,9 %), které byly u dětí pozorovány častěji než u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nazadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Co se týká léčby předávkování, nejsou k dispozici žádné specifické informace. Intravenózní podávání tigecyklinu v jednorázové dávce 300 mg po dobu 60 minut zdravým dobrovolníkům mělo za následek zvýšenou incidenci nauzey a zvracení. Tigecyklin není ve významném množství odstraňován hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální látky pro systémovou aplikaci, tetracykliny, ATC kód: J01AA12.

Mechanismus účinku

Tigecyklin, glycylycyklinové antibiotikum, inhibuje translaci proteinu v bakteriích vazbou na ribozomální podjednotku 30S a blokuje vstup molekul aminoacyl-tRNA do A místa ribozomu. To zabrání inkorporaci aminokyselinových zbytků do prodlužujících se peptidových řetězců.

Tigecyklin je všeobecně považován za bakteriostatický. Při 4násobné minimální inhibiční koncentraci (MIC) tigecyklinu byl pozorován pokles o 2 log v počtu kolonií u bakterií *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*.

Mechanismus rezistence

Tigecyklin je schopný překonat dva hlavní mechanismy rezistence na tetracyklin, ribozomální ochranu a eflux. Byla prokázána zkřížená rezistence mezi tigecyklinem a izoláty rezistentními na minocyklin u bakterií čeledi *Enterobacteriales* v důsledku mnohočetné lékové rezistence (MDR) efluxních pump. Mezi tigecyklinem a většinou skupin antibiotik neexistuje zkřížená rezistence založená na cílovém místě.

Tigecyklin je vulnerabilní vůči chromozomálně kódovaným mnohočetným lékovým efluxním pumpám u bakterií čeledi *Proteeae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeny čeledi *Proteeae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. a *Morganella* spp.) jsou všeobecně méně citlivé na tigecyklin než ostatní

zástupci čeledi *Enterobacterales*. Snížená citlivost v obou skupinách byla přisuzována nadměrné expresi nescifické AcrAB mnohočetné lékové efluxní pumpy. Snížená citlivost u bakterie *Acinetobacter baumannii* byla přisuzována nadměrné expresi AdeABC refluxní pumpy.

Antibakteriální aktivita v kombinaci s dalšími antibakteriálními přípravky

V *in vitro* studiích byl antagonismus mezi tigecyklinem a dalšími běžně používanými skupinami antibiotik pozorován zřídka.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou tyto:

Hraniční hodnoty dle EUCAST		
Patogen	Hraniční hodnota minimální inhibiční koncentrace (MIC) (mg/l)	
	≤ S (citlivý)	> R (rezistentní)
<i>Enterobacterales:</i> <i>Escherichia coli</i> a <i>Citrobacter koseri</i> : ^(†)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C and G	≤ 0,125	> 0,125

(†) U dalších *Enterobacterales* se aktivita tigecyklinu mění od nedostatečné u *Proteus* spp., *Morganella morganii* a *Providencia* spp. k proměnlivé u dalších druhů.

Co se týče anaerobních bakterií, existují klinické důkazy o účinnosti u polymikrobiálních intraabdominálních infekcí, ale bez korelace mezi hodnotami MIC, farmakokinetickými/farmakodynamickými (PK/PD) údaji a klinickými výsledky. Proto není uváděna hraniční hodnota pro citlivost. Je nutné zmínit, že distribuce MIC pro organismy rodů *Bacteroides* a *Clostridium* jsou široké a mohou obsáhnout hodnoty vyšší než 2 mg/ml tigecyklinu.

Existují omezené důkazy o klinické účinnosti proti enterokokům. Ale v klinických hodnoceních bylo prokázáno, že polymikrobiální intraabdominální infekce odpovídaly na léčbu tigecyklinem.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může geograficky a v čase pro určitý druh měnit a je důležité získat lokální informace o rezistenci, obzvláště při léčení závažnějších infekcí. Podle potřeby má být vyhledána odborná rada, když je lokální prevalence rezistence taková, že použitelnost přípravku u alespoň některých typů infekce je sporná.

Patogen
Běžně citlivé druhy

Grampozitivní aeroby

Enterococcus spp.†

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

*Streptococcus agalactiae**

Skupina *Streptococcus anginosus* * (zahrnuje *S. anginosus*, *S. intermedius* and *S. constellatus*)

*Streptococcus pyogenes**

Skupina viridujících streptokoků

Gramnegativní aeroby

*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

*Escherichia coli**

Anaeroby

Clostridium perfringens†

Peptostreptococcus spp.†

Prevotella spp.

Druhy, u kterých může způsobit problém získaná rezistence

Gramnegativní aeroby

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

*Enterobacter cloacae**

Klebsiella aerogenes

*Klebsiella oxytoca**

*Klebsiella pneumoniae**

Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroby

Skupina *Bacteroides fragilis*†

Přírodně rezistentní organismy

Gramnegativní aeroby

Morganella morganii

Proteus spp.

Providencia spp.

Serratia marcescens

Pseudomonas aeruginosa

*Označuje druhy, u kterých se předpokládá, že proti nim byla aktivita přípravku v klinických studiích uspokojivě prokázána.

† viz bod 5.1, *Hraniční hodnoty výše*.

Elektrofyzologie srdce

V randomizované čtyřramenné zkřížené detailní studii QTc s placebem a aktivní kontrolou, která zahrnovala 46 zdravých subjektů, nebyly po podání jednorázové intravenózní dávky tigecklinu 50 mg nebo 200 mg zjištěny žádné významné účinky na interval QTc.

Pediatrická populace

V otevřené studii se stoupající opakovanou dávkou (0,75; 1 nebo 1,25 mg/kg) byl tigecyklin podáván 39 dětem ve věku 8 až 11 let s cIAI nebo cSSTI. Všichni pacienti dostávali tigecyklin intravenózně po dobu nejméně 3 a maximálně 14 po sobě následujících dnů s tím, že 4. den nebo po 4. dni mohli být převedeni na perorální antibiotikum.

Klinická odpověď na léčbu byla hodnocena mezi 10. a 21. dnem po podání poslední dávky léčby. Souhrn výsledků klinické odpovědi na léčbu u populace mITT (modified intent-to-treat) je uveden v následující tabulce.

Klinická odpověď na léčbu, populace mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikace	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)
Celkem	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

Na výše uvedené údaje o účinnosti je třeba nahlížet s opatrností, neboť v této studii bylo povoleno souběžné podávání dalších antibiotik. Kromě toho je třeba vzít v úvahu také malý počet pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tigecyklin je podáván intravenózně a má tedy 100% biologickou dostupnost.

Distribuce

Vazba tigecyklinu na plazmatické proteiny *in vitro* se pohybuje v rozmezí přibližně od 71 % do 89 % v koncentracích pozorovaných v klinických studiích (0,1 až 1,0 mikrogramů/ml). Farmakokinetické studie u zvířat a u člověka prokázaly, že se tigecyklin snadno distribuuje do tkání.

U laboratorních potkanů, kteří dostávali jednorázovou dávku, nebo opakované dávky ¹⁴C-tigecyklinu, byla radioaktivita dobře distribuována do většiny tkání, přičemž nejvyšší celková expozice byla pozorována v kostní dřeni, slinných žlázách, štítné žláze, slezině a ledvinách. U člověka byl distribuční objem tigecyklinu v ustáleném stavu průměrně 500 až 700 l (7 až 9 l/kg), což ukazuje, že tigecyklin je rozsáhle distribuován mimo plazmatický objem a koncentruje se ve tkáních.

Nejsou k dispozici žádné údaje o tom, zda tigecyklin může u člověka prostoupit hematoencefalickou bariérou.

V klinických farmakologických studiích, které používaly terapeutické dávkovací schéma 100 mg následovaných podáváním 50 mg po 12 hodinách, byla C_{max} tigecyklinu v ustáleném stavu 866 ± 233 ng/ml pro infuze trvající 30 minut a 634 ± 97 ng/ml pro infuze trvající 60 minut. AUC_{0-12h} v ustáleném stavu byla 2349±850 ng•h/ml.

Biotransformace

Odhaduje se, že průměrně je před exkrecí metabolizováno méně než 20 % tigecyklinu. U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví po podání ¹⁴C-tigecyklinu byl nezměněný tigecyklin primárním ¹⁴Cznačeným materiálem získaným z moče a stolice, ale glukuronid, N-acetylovaný metabolit a epimer tigecyklinu byly také přítomny.

Studie *in vitro* na mikrozomech lidských jater ukazují, že tigecyklin neinhibuje kompetitivní inhibicí metabolismus zprostředkovaný kteroukoliv z následujících 6 izoformem cytochromu P450 (CYP): 1A2,

2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 . Také se neukázalo, že by byl tigecyklin při inhibici CYP2C9, CYP2C19, CYP 2D6 a CYP3A závislý na NADPH, což svědčí o absenci mechanismu inhibice těchto CYP enzymů.

Eliminace

Výtěžek celkové radioaktivity ze stolice a moči po podání ¹⁴C-tigecyklinu ukazuje, že 59 % dávky je vylučováno biliární/fekální exkrecí a 33 % je vylučováno v moči. Souhrnem, primární cestou eliminace tigecyklinu je biliární exkrece nezměněného tigecyklinu. Glukuronidace a renální exkrece nezměněného tigecyklinu jsou sekundárními cestami.

Celková clearance tigecyklinu je 24 l/h po intravenózní infuzi. Renální clearance je přibližně 13 % celkové clearance. Tigecyklin vykazuje polyexponenciální eliminaci ze séra s průměrným terminálním eliminačním poločasem po opakovaných dávkách 42 hodin, ačkoliv existuje vysoká interindividuální variabilita.

Výsledky studií *in vitro*, ve kterých byly použity Caco-2 buňky, ukazují, že tigecyklin neinhibuje eflux digoxinu a naznačují tak, že tigecyklin není inhibítor P-gp. Tato informace pocházející z výsledků studií *in vitro* je v souladu s nedostatečným účinkem tigecyklinu na clearance digoxinu zjištěným ve studii interakce léčiv *in vivo* popsané výše (viz bod 4.5).

Na základě výsledku studie *in vitro*, ve které byla použita buněčná linie s nadprodukcí P-gp, je tigecyklin substrátem P-gp. Potenciální vliv P-gp transportu na biologickou dostupnost tigecyklinu *in vivo* není znám. Současné podání inhibitorů P-gp (např. ketokonazol nebo cyklosporin) nebo induktorů P-gp (např. rifampicin) může ovlivnit farmakokinetiku tigecyklinu.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater nebyla změněna farmakokinetická dispozice po jednorázové dávce tigecyklinu. Ale u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (stadia Child-Pugh B a C) byla systémová clearance tigecyklinu snížena o 25 % a 55 % a poločas tigecyklinu byl prodloužen o 23 % a 43 %, v daném pořadí (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí nebyla změněna farmakokinetická dispozice po jednorázové dávce tigecyklinu (clearance kreatininu <30 ml/min, n=6). U těžké poruchy funkce ledvin byla AUC o 30 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Mezi zdravými staršími osobami a mladšími osobami nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly ve farmakokinetice (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetika tigecyklinu byla hodnocena ve dvou studiích. Do první studie byly zařazeny děti ve věku 8-16 let (n = 24), kterým byly podány jednorázové dávky tigecyklinu (0,5; 1 nebo 2 mg / kg, až do maximální dávky 50 mg, 100 mg a 150 mg) intravenózní aplikací po dobu 30 minut. Druhá studie byla provedena u dětí ve věku 8 až 11 let, kterým byly podány vícenásobné dávky tigecyklinu (0,75; 1 nebo 1,25 mg / kg až do maximální dávky 50 mg) v intervalu každých 12 hodin intravenózní aplikací po dobu 30 minut. Žádná iničiální dávka nebyla v těchto studiích podána. Farmakokinetické parametry jsou shrnuty v následující tabulce.

Dávka normalizovaná na 1mg/kg, průměr ± SD, C_{max} tigecyklin a AUC u dětí			
Věk (roky)	n	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*

Jednorázová dávka			
8 - 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Vícenásobná dávka			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* jednorázová dávka AUC _{0-∞} , vícenásobná dávka AUC _{0-12h}			

Cílová AUC_{0-12h} u dospělých činila po doporučené iniciální dávce 100 mg a udržovací dávce 50 mg každých 12 hodin přibližně 2500 ng•h/ml.

Populační farmakokinetická analýza obou studií určila tělesnou hmotnost jako kovariaci clearance tigecyklinu u dětí ve věku 8 let a starších. Dávkovací režim 1,2 mg/kg tigecyklinu každých 12 hodin (až do maximální dávky 50 mg každých 12 hodin) u dětí ve věku 8 až < 12 let a 50 mg každých 12 hodin u dospívajících ve věku 12 až < 18 let by pravděpodobně vedl k expozicím srovnatelným s expozicemi pozorovanými u dospělých léčených ve schváleném dávkovacím režimu.

U několika dětí byly v těchto studiích pozorovány vyšší hodnoty C_{max} než u dospělých pacientů. Proto je třeba věnovat pozornost rychlosti podání infuze tigecyklinu u dětí a dospívajících.

Pohlaví

Mezi muži a ženami neexistovaly žádné klinicky významné rozdíly v clearance tigecyklinu. Odhaduje se, že AUC je u žen o 20 % vyšší než u mužů.

Rasa

Neexistovaly žádné rozdíly v clearance tigecyklinu v závislosti na rase.

Tělesná hmotnost

Clearance, clearance normalizovaná podle hmotnosti a AUC nebyly znatelně odlišné mezi pacienty s různou tělesnou hmotností, včetně pacientů o hmotnosti ≥ 125 kg. U pacientů s hmotností ≥ 125 kg byla AUC o 24 % nižší. Pro pacienty o hmotnosti 140 kg a vyšší nejsou dostupné žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u laboratorních potkanů a psů byla pozorována lymfoidní deplece/atrofie lymfatických uzlin, sleziny a thymu, snížené počty erytrocytů, retikulocytů, leukocytů a trombocytů, ve spojení s hypocelularitou kostní dřeně, a byly pozorovány nežádoucí renální a gastrointestinální účinky při podávání tigecyklinu při expozicích 8 a 10násobkům denní dávky pro člověka na základě AUC u laboratorních potkanů a psů, v daném pořadí. Bylo prokázáno, že tyto změny jsou po dvou týdnech podávání reverzibilní.

U laboratorních potkanů bylo pozorováno zbarvení kostí, které po dvou týdnech podávání nebylo reverzibilní.

Výsledky studií na zvířatech ukazují, že tigecyklin prostupuje placentou a je nalézán ve fetálních tkáních. Ve studiích reprodukční toxicity byla při podávání tigecyklinu pozorována snížená hmotnost plodů u laboratorních potkanů a králíků (sdružená s opožděním osifikace). U laboratorních potkanů nebo králíků nebyl tigecyklin teratogenní. Tigecyklin neměl vliv na páření nebo fertilitu u potkanů při expozicích odpovídajícím až 4,7násobku denní dávky u člověka stanovené na základě AUC. U samic potkanů nebyly zjištěny žádné s lékem související účinky na vaječníky nebo na reprodukční cykly při expozicích odpovídajících až 4,7násobku denní dávky pro člověka stanovené na základě AUC.

Výsledky ze studií na zvířatech s podáváním ¹⁴C-značeného tigecyklinu ukazují, že tigecyklin je snadno vylučován mlékem laktujících samic laboratorního potkana. Shodně s omezenou perorální

biologickou dostupností tigecyklinu existuje malá nebo žádná systémová expozice tigecyklinu u kojených mláďat v důsledku expozice prostřednictvím mateřského mléka.

Celoživotní studie na zvířatech pro vyhodnocení kancerogenního potenciálu tigecyklinu nebyly provedeny, ale krátkodobé studie genotoxicity tigecyklinu byly negativní.

Ve studiích na zvířatech bylo intravenózní podávání bolusu tigecyklinu sdruženo s histaminovou reakcí. Tyto účinky byly pozorovány při expozici 14 a 3násobku denní dávky pro člověka na základě AUC u laboratorních potkanů a psů, v daném pořadí.

Po podávání tigecyklinu nebyl u laboratorních potkanů pozorován žádný důkaz fotosenzitivity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Následující léčivé látky nemají být podávány současně stejnou rozdvojkou s tigecyklinem: amfotericin B, lipidový komplex amfotericinu B, diazepam, esomeprazol, omeprazol a intravenózní roztoky, které by mohly vést ke zvýšení pH nad 7.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána pro tigecyklin naředěný 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného nebo 5% glukosy. Přípravek může být uchováván v chladničce při teplotě 2 ° - 8 ° C po dobu 48 hodin po okamžitém transferu rekonstituovaného roztoku do infuzního vaku.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.
Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky z bezbarvého skla třídy I o objemu 5 ml opatřené šedou brombutylovou pryžovou zátkou hliníkovým uzávěrem s oranžovým plastovým odklápěcím víčkem. Přípravek Tigecycline Mylan je distribuován v balení s tvarovanou fólií po deseti injekčních lahvičkách nebo v balení po jedné lahvičce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Lyofilizovaný prášek se rekonstituuje 5,3 ml 0,9 % injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), 5 % injekčního roztoku glukosy (50 mg/ml) nebo Ringerova injekčního roztoku s laktátem, aby se dosáhlo koncentrace 10 mg/ml tigecyklinu. Injekční lahvičkou se jemně krouží, dokud se léčivý přípravek nerozpustí. Poté se z injekční lahvičky odebere 5 ml rekonstituovaného roztoku a přidá se do vaku pro intravenózní infuze o objemu 100 ml nebo do jiné vhodné infuzní nádoby (např. skleněné láhve).

Pro podávání dávky 100 mg rekonstruuje dvě injekční lahvičky do vaku pro intravenózní infuze o objemu 100 ml nebo do jiné vhodné infuzní nádoby (např. skleněné láhve). Poznámka: Injekční lahvička obsahuje přebytek 6 %. Pět ml rekonstituovaného roztoku tedy odpovídá 50 mg léčivé látky. Rekonstituovaný roztok má být žlutý až oranžový; pokud tomu tak není, má být roztok zlikvidován. Parenterální přípravky mají být před podáváním vizuálně zkontrolovány na výskyt částic a změny barvy (např. zelená nebo černá).

Tigecyklin se podává intravenózně jednoúčelovou linkou nebo rozdvojkou. Jestliže je používána stejná intravenózní linka pro po sobě následující infuze několika léčivých látek, má být linka před a po infuzi tigecyklinu propláchnuta buď 0,9 % injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml), nebo 5% injekčním roztokem glukosy (50 mg/ml). Infuze má být aplikována s použitím infuzního roztoku kompatibilním s tigecyklinem a kterýmkoliv dalším léčivým přípravkem (léčivými přípravky) prostřednictvím této společné linky (viz bod 6.2).

Tento přípravek je pouze pro jednorázové použití; veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Kompatibilní intravenózní roztoky jsou: 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml), 5% injekční roztok glukosy (50 mg/ml) a Ringerův injekční roztok s laktátem.

Při podávání rozdvojkou byla kompatibilita tigecyklinu naředěného v 0,9 % injekčním roztoku chloridu sodného, prokázána s následujícími léčivými přípravky nebo ředidly: amikacin, dobutamin, dopamin-hydrochlorid, gentamicin, haloperidol, Ringerův roztok s laktátem, lidokain-hydrochlorid, metoklopramid, morfin, norepinefrinem, piperacilin/tazobaktam (s EDTA), chlorid draselný, propofol, ranitidin-hydrochlorid, theofylin a tobramycin.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

15/661/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 9. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 10. 2023