

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tigecyklin Galenika 50 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka lieku Tigecyklin Galenika s objemom 10 ml obsahuje 50 mg tigecyklínu. Po rekonštitúcii sa v 1 ml nachádza 10 mg tigecyklínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok (prášok na infúziu).

Oranžový koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tigecyklin Galenika je indikovaný dospelým a deťom vo veku od osem rokov na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (*complicated skin and soft tissue infections*, cSSTI), okrem infekcií diabetickej nohy (pozri časť 4.4).
- Komplikované intraabdominálne infekcie (*complicated intra-abdominal infections*, cIAI).

Tigecyklin Galenika sa má používať iba v situáciách, keď iné alternatívne antibiotiká nie sú vhodné (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Je potrebné brať do úvahy oficiálne smernice o správnom používaní antibakteriálnych liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka pre dospelých je začiatočná dávka 100 mg, po ktorej nasledujú dávky 50 mg každých 12 hodín po dobu 5 až 14 dní.

Deti a dospievajúci (vo veku 8 až 17 rokov)

Deti vo veku 8 až < 12 rokov: 1,2 mg/kg tigecyklínu každých 12 hodín intravenózne, až do maximálnej dávky 50 mg každých 12 hodín počas 5 až 14 dní.

Dospievajúci vo veku 12 až < 18 rokov: 50 mg tigecyklínu každých 12 hodín počas 5 až 14 dní.

Trvanie liečby sa má riadiť závažnosťou infekcie, miestom výskytu infekcie a klinickou odpoveďou pacienta.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň A a stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov (vrátane pediatrických pacientov) so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa má dávka tigecyklinu znížiť o 50 %. Dávka pre dospelých sa má znížiť na 25 mg každých 12 hodín po podaní začiatkovej dávky 100 mg. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa majú liečiť opatrne a ich odpoveď na liečbu sa má sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Tigecyklin Galenika u detí mladších ako 8 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Tigecyklin Galenika nemá podávať deťom mladším ako 8 rokov z dôvodu zmeny zafarbenia zubov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Spôsob podávania

Tigecyklín sa podáva len intravenóznou infúziou počas 30 až 60 minút (pozri časti 4.4 a 6.6). Pediatrickým pacientom sa má tigecyklín podávať prednostne v 60 minút trvajúcej infúzii (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti precitlivení na tetracyklínovú skupinu antibiotík môžu byť precitlivení na tigecyklín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V klinických štúdiách s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív (cSSTI), komplikovanými intraabdominálnymi infekciami (cIAI), infekciami diabetickej nohy, nozokomiálnou pneumóniou a v štúdiách s rezistentnými patogénmi sa u pacientov liečených tigecyklínom v porovnaní s komparátorom pozorovala číselne vyššia miera mortality. Príčiny týchto zistení zostávajú neznáme, ale nie je možné vylúčiť slabšiu účinnosť a bezpečnosť v porovnaní s komparátormi použitými v štúdiu.

Superinfekcia

V klinických skúšaníach u pacientov s cIAI boli poruchy hojenia operačnej rany spájané so superinfekciou. Pacienti s rozvíjajúcim sa zhoršeným hojením majú byť sledovaní pre detekciu superinfekcie (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa vyvinuli superinfekcie, najmä nozokomiálna pneumónia, sa zdajú byť spojené so slabšími výsledkami. Pacientov je potrebné pozorne sledovať pre rozvoj superinfekcie. Ak sa po začatí liečby tigecyklínom identifikuje iné ohnisko infekcie ako cSSTI alebo cIAI, je potrebné zvážiť začatie alternatívnej antibakteriálnej terapie, ktorá preukázala účinnosť v liečbe prítomnej (prítomných) infekcie (infekcií) špecifického typu.

Anafylaxia

Anafylaxia/anafylaktoidné reakcie, potenciálne život ohrozujúce, boli hlásené u tigecyklínu (pozri časti 4.3 a 4.8).

Zlyhávanie pečene

U pacientov liečených tigecyklínom boli hlásené prípady poškodenia pečene s prevažne cholestatickým obrazom vrátane niekoľkých prípadov zlyhávania pečene s fatálnym dôsledkom. Napriek tomu, že sa zlyhávanie pečene môže objaviť u pacientov liečených tigecyklínom kvôli základnému ochoreniu alebo súbežne používanému lieku, je potrebné zvážiť možný podiel tigecyklínu (pozri časť 4.8).

Antibiotiká triedy tetracyklínov

Antibiotiká glycylycyklínovej triedy sa štruktúrne podobajú antibiotikám triedy tetracyklínov. Tigecyklín môže mať nežiaduce reakcie podobné antibiotikám tetracyklínovej triedy. Tieto reakcie môžu zahŕňať fotosenzitivitu, *pseudotumor cerebri*, pankreatitídu a antianabolický účinok, ktorý viedol k zvýšeniu dusíka močoviny v krvi (*Blood Urea Nitrogen*, BUN), azotémii, acidóze a hyperfosfatémii (pozri časť 4.8).

Pankreatitída

Akútna pankreatitída, ktorá môže byť závažná, sa vyskytla (frekvencia: menej časté) v súvislosti s liečbou tigecyklínom (pozri časť 4.8). Diagnóza akútnej pankreatitídy sa má brať do úvahy u pacientov užívajúcich tigecyklín, u ktorých sa rozvinuli klinické príznaky, prejavy alebo laboratórne abnormality pripomínajúce akútnu pankreatitídu. Väčšina hlásených prípadov sa rozvinula po minimálne jednom týždni liečby. Boli hlásené prípady u pacientov bez známych rizikových faktorov pankreatitídy. Pacienti sa zvyčajne zotavia po vysadení tigecyklínu. V prípadoch podozrenia na rozvoj pankreatitídy sa má zvážiť ukončenie liečby tigecyklínom.

Koagulopatia

Tigecyklín môže predĺžiť protrombínový čas (*prothrombin time*, PT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT). Okrem toho sa pri používaní tigecyklínu hlásila hypofibrinogénia. Preto sa pred začiatkom liečby tigecyklínom a pravidelne počas liečby majú sledovať koagulačné parametre krvi, ako napr. PT alebo iný vhodný antikoagulačný test, vrátane fibrinogénu v krvi. Osobitná starostlivosť sa odporúča u závažne chorých pacientov a u pacientov, ktorí tiež užívajú antikoagulačnú liečbu (pozri časť 4.5).

Základné ochorenia

Skúsenosti s použitím tigecyklínu na liečbu infekcií u pacientov so závažnými základnými ochoreniami sú obmedzené.

V klinických skúšaniach s cSSTI bola najčastejším typom infekcie u pacientov liečených tigecyklínom celulitída (58,6 %) nasledovaná veľkými abscesmi (24,9 %). Pacienti so závažným základným ochorením, ako sú imunokompromitovaní pacienti, pacienti s infekciami dekubitov alebo pacienti, ktorí mali infekcie vyžadujúce si dlhšiu ako 14-dňovú liečbu (napríklad nekrotizujúca fasciitída) neboli do klinického skúšania zahrnutí. Klinického skúšania sa zúčastnil limitovaný počet pacientov s pridruženými faktormi, ako sú diabetes (25,8 %), ochorenie periférnych ciev (10,4 %), intravenózne zneužívanie látok (4,0 %) a HIV pozitívna infekcia (1,2 %). Limitované skúsenosti sú k dispozícii taktiež v liečbe pacientov so súčasne sa vyskytujúcou bakteriémiou (3,4 %). Preto sa pri liečbe týchto pacientov odporúča postupovať opatrne. Výsledky veľkej štúdie u pacientov s infekciou diabetickej nohy poukázali na to, že tigecyklín bol menej účinný než komparátor, preto sa tigecyklín neodporúča používať u týchto pacientov (pozri časť 4.1).

V klinických skúšaniach s cIAI bola u pacientov liečených tigecyklínom najčastejším typom infekcií komplikovaná apendicitída (50,3 %) nasledovaná inými, menej často hlásenými diagnózami, ako sú

komplikovaná cholecystitída (9,6 %), perforácia čreva (9,6 %), intraabdominálny absces (8,7 %), perforácia žalúdočných alebo duodenálnych vredov (8,3 %), peritonitída (6,2 %) a komplikovaná divertikulitída (6,0 %). Z týchto pacientov malo 77,8 % chirurgicky zjavnú peritonitídu. Bol zahrnutý limitovaný počet pacientov so závažným základným ochorením, ako sú imunokompromitovaní pacienti, pacienti s APACHE II skóre > 15 (3,3 %) alebo s chirurgicky zjavnými mnohonásobnými intraabdominálnymi abscesmi (11,4 %).

Limitované skúsenosti sú k dispozícii taktiež v liečbe pacientov so súčasne sa vyskytujúcou bakteriémiou (5,6 %). Preto sa pri liečbe týchto pacientov odporúča postupovať opatrne.

Je potrebné zvážiť použitie kombinovanej antibakteriálnej liečby vždy, ak sa tigecyklín podáva ťažko chorým pacientom s cIAI, ktorí majú sekundárne klinicky zjavnú intestinálnu perforáciu, alebo pacientom so začínajúcou sepsou alebo septickým šokom (pozri časť 4.8).

Vplyv cholestázy na farmakokinetiku tigecyklínu sa náležite nestanovil. Biliárna exkrécia predstavuje približne 50 % celkovej exkrécie tigecyklínu. Preto je potrebné pacientov s cholestázou dôkladne monitorovať.

Pseudomembranózna kolitída bola hlásená u takmer všetkých antibakteriálnych látok a jej závažnosť môže siahť od miernej až po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa počas alebo po podaní akejkoľvek antibakteriálnej látky objaví hnačka (pozri časť 4.8).

Použitie tigecyklínu môže viesť k premnoženiu necitlivých organizmov vrátane húb. Pacientov je potrebné počas liečby starostlivo sledovať (pozri časť 4.8).

Výsledky štúdií na potkanoch liečených tigecyklínom preukázali zmenu farby kostí. Tigecyklín môže súvisieť so stálou zmenou farby zubov u ľudí, ak sa použije v období vývoja zubov (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Klinické skúsenosti pri používaní tigecyklínu v liečbe infekcií pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších sú veľmi obmedzené (pozri časti 4.8 a 5.1). V dôsledku toho sa má použiť u detí len v tých klinických situáciách, kedy nie je dostupná žiadna alternatívna antibakteriálna liečba.

Veľmi častými nežiaducimi reakciami u detí a dospievajúcich sú nauzea a vracanie (pozri časť 4.8). Pozornosť sa má venovať novej dehydratácii. Pediatrickým pacientom sa má tigecyklín podávať prednostne v 60 minút trvajúcej infúzii.

Podobne ako u dospelých, aj u detí sa často hlási bolesť brucha. Bolesť brucha môže poukazovať na pankreatitídu. Ak sa objaví pankreatitída, liečba tigecyklínom sa má ukončiť.

Pred začiatkom liečby tigecyklínom a pravidelne počas liečby sa majú monitorovať pečeňové testy, hemokoagulačné parametre, hematologické parametre, amyláza a lipáza.

Tigecyklín Galenika sa nemá používať u detí mladších ako 8 rokov z dôvodu nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti v tejto vekovej skupine a pretože tigecyklín môže byť spojený s trvalou zmenou farby zubov (pozri časti 4.2 a 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Súbežné podávanie tigecyklínu a warfarínu (25 mg jednorazová dávka) zdravým osobám viedlo k poklesu klírensu R-warfarínu a S-warfarínu o 40 % a 23 % a k nárastu AUC o 68 % a 29 %, v uvedenom poradí. Mechanizmus týchto interakcií nie je ešte objasnený.

Dostupné údaje nenasvedčujú, že tieto interakcie môžu viesť k významným zmenám INR. Keďže tigecyklín môže predlžovať protrombínový čas (PT) aj aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), majú sa v prípade súbežného podania tigecyklínu a antikoagulancií dôkladne sledovať

zodpovedajúce koagulačné testy (pozri časť 4.4). Warfarín neovplyvňoval farmakokinetický profil tigecyklinu.

Tigecyklín sa nemetabolizuje vo veľkej miere. Preto sa nepredpokladá vplyv liečiv inhibujúcich alebo indukujúcich aktivitu izoforiem CYP450 na klírens tigecyklinu. V podmienkach *in vitro* nie je tigecyklín kompetitívnym a ani ireverzibilným inhibítorom enzýmov CYP450 (pozri časť 5.2).

Pri podaní zdravým dospelým osobám v odporúčaných dávkach neovplyvňoval tigecyklín rýchlosť alebo mieru absorpcie alebo klírens digoxínu (0,5 mg nasledovaných 0,25 mg denne). Digoxín neovplyvňoval farmakokinetický profil tigecyklinu. Preto nie je potrebná úprava dávky pri podaní tigecyklinu s digoxínom.

Súbežné používanie antibiotík s perorálnou antikoncepciou môže znižovať účinnosť perorálnej antikoncepcie.

Súbežné používanie tigecyklinu a inhibítorov kalcineurínu, ako sú takrolimus alebo cyklosporín, môže viesť k zvýšeniu minimálnych koncentrácií inhibítorov kalcineurínu v sére.

Počas liečby tigecyklinom sa preto majú sledovať koncentrácie inhibítora kalcineurínu v sére, aby sa zabránilo liekovej toxicite.

Na základe *in vitro* štúdie je tigecyklín P-gp substrát. Súbežné podávanie P-gp inhibítorov (napr. ketokonazol alebo cyklosporín) alebo P-gp induktorov (napr. rifampicín) môže ovplyvniť farmakokinetiku tigecyklinu (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tigecyklinu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Ako je známe pre triedu tetracyklínových antibiotík, tigecyklín môže tiež indukovať trvalé poškodenie zubov (zmena farby a poškodenie skloviny) a spomaliť proces osifikácie u plodov vystavených liečivu *in utero* počas druhej polovice gravidity a u detí mladších ako osem rokov v dôsledku obohatenia v tkanivách s vysokým obratom vápnika a tvorbou chelátových komplexov s vápnikom (pozri časť 4.4).

Tigecyklín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu tigecyklinom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tigecyklín/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tigecyklinu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu tigecyklinom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinky tigecyklinu na fertilitu u ľudí sa neskúmali. Predklinické štúdie uskutočňované s tigecyklinom u potkanov nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť. U samíc potkanov sa pri expozíciách vyšších ako 4,7-násobok dennej dávky u ľudí založenej na AUC nezistili žiadne účinky na vaječníky alebo na estrálne cykly, ktoré by súviseli so zlúčeninou (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Môžu sa objaviť závraty, ktoré môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Celkový počet cSSTI a cIAI pacientov liečených tigecyklínom v klinických štúdiách fázy 3 a 4 bol 2 393.

V klinických skúšaní boli najčastejšími akútnymi nežiaducimi reakciami súvisiacimi s liekom reverzibilná nauzea (21 %) a vracanie (13 %). Tieto sa zvyčajne objavili skoro (počas 1. a 2. dňa liečby) a boli všeobecne mierne až stredne ťažké.

Nežiaduce reakcie hlásené u tigecyklínu, vrátane klinických skúšaní a skúseností po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		sepsa/septický šok, pneumónia, absces, infekcie			
Poruchy krvi a lymfatického systému		predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), predĺžený protrombínový čas (PT)	trombocytopénia, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (<i>international normalised ratio</i> , INR)	hypofibrinogénia	
Poruchy imunitného systému					anafylaxia/anafylaktoidné reakcie* (pozri časti 4.3 a 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy		hypoglykémia, hypoproteinémia			
Poruchy nervového systému		závraty			
Poruchy ciev		flebitída	tromboflebitída		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, vracanie, hnačka	bolesť brucha, dyspepsia, anorexia	akútna pankreatitída (pozri časť 4.4)		
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) v sére a zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) v sére, hyperbilirubinémia	žltáčka, poškodenie pečene, prevažne cholestatické		zlyhávanie pečene* (pozri časť 4.4)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie, vyrážka			závažné kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		zhoršené hojenie, reakcia v mieste podania, bolesť hlavy	zápal v mieste podania, bolesť v mieste podania, opuch v mieste podania, flebitída v mieste podania		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina amylázy v sére, zvýšená hladina dusíka močoviny v krvi (BUN)			
*Nežiaduca reakcia (<i>adverse reaction</i> , ADR) identifikovaná po uvedení lieku na trh					

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Účinky triedy antibiotík

Pseudomembranózna kolitída, ktorá môže mať rozsah závažnosti od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.4).

Nadmerný rast necitlivých organizmov vrátane húb (pozri časť 4.4).

Účinky triedy tetracyklínov

Antibiotiká glycylycyklínovej triedy sú štruktúrne podobné antibiotikám tetracyklínovej triedy. Nežiaduce reakcie tetracyklínovej triedy môžu zahŕňať fotosenzitivitu, *pseudotumor cerebri*, pankreatitídu a antianabolický účinok, ktorý viedol ku zvýšeniu dusíka močoviny v krvi (BUN), azotémii, acidóze a hyperfosfatémii (pozri časť 4.4).

Tigecyklín môže súvisieť so stálou zmenou farby zubov u ľudí, ak sa použije v období vývoja zubov (pozri časť 4.4).

V cSSTI a cIAI klinických štúdiách fázy 3 a 4 boli závažné nežiaduce reakcie súvisiace s infekciami častejšie hlásené u osôb liečených tigecyklínom (7,1 %) v porovnaní s pacientmi liečenými komparátorom (5,3 %). Pozorovali sa významné rozdiely v septe/septickej šoku medzi tigecyklínom (2,2 %) a komparátorom (1,1 %).

Abnormality v hladinách AST a ALT sa u pacientov liečených tigecyklínom zaznamenali častejšie v období po ukončení liečby v porovnaní s pacientmi liečenými komparátorom, u ktorých sa zaznamenali častejšie počas liečby.

Vo všetkých štúdiách fázy 3 a 4 (cSSTI a cIAI) sa úmrť vyskytla u 2,4 % (54/2 216) pacientov, ktorým sa podával tigecyklín a u 1,7 % (37/2 206) pacientov, ktorým sa podávali aktívne komparátory.

Pediatrická populácia

Z dvoch farmakokinetických štúdií boli dostupné veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti (pozri časť 5.2). Nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané situácie týkajúce sa bezpečnosti tigecyklínu v týchto štúdiách.

Bezpečnosť tigecyklínu sa skúmala u 25 detí vo veku 8 až 16 rokov v otvorenej farmakokinetickej štúdii so zvyšujúcou sa jednorazovou dávkou, ktoré sa nedávno zotavili z infekcií. Profil nežiaducich reakcií tigecyklínu u týchto 25 detí bol vo všeobecnosti totožný s profilom u dospelých.

Bezpečnosť tigecyklínu sa tiež skúmala v otvorenej farmakokinetickej štúdii so zvyšujúcimi sa viacnásobnými dávkami u 58 detí vo veku 8 až 11 rokov s cSSTI (n = 15), cIAI (n = 24) alebo s pneumóniou získanou v komunite (n = 19). Profil nežiaducich reakcií tigecyklínu u týchto 58 detí bol vo všeobecnosti totožný s profilom u dospelých, s výnimkou nauzey (48,3 %), vracania (46,6 %) a zvýšenej aktivity lipázy v sére (6,9 %), ktoré boli pozorované častejšie u detí ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania. Intravenózne podanie tigecyklínu formou jednorazovej dávky 300 mg počas 60 minút zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšenému výskytu nauzey a vracania. Hemodialýzou sa podstatné množstvo tigecyklínu neodstraňuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriálne liečivá na systémové použitie, tetracyklíny, ATC kód: J01AA12

Mechanizmus účinku

Tigecyklín, glycylcyclínové antibiotikum, inhibuje transláciu proteínov v baktériách tak, že sa viaže na 30S ribozomálnu podjednotku a blokuje vstup aminoacyl tRNA molekúl na A miesto ribozómu. Toto zabráňuje včleneniu sa aminokyselinových reziduí do predlžujúcich sa peptidových reťazcov.

Všeobecne sa tigecyklín považuje za bakteriostatikum. Pri 4-násobnej hodnote minimálnej inhibičnej koncentrácie (*minimum inhibitory concentration*, MIC) sa pri tigecyklíne pozoroval 2-log pokles počtu kolónií *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*.

Mechanizmus rezistencie

Tigecyklín je schopný prekonať dva významné mechanizmy rezistencie na tetracyklín, ribozómovú ochranu a eflux. V dôsledku prítomnosti efluxných púmp spôsobujúcich multirezistenciu (*multi-drug resistance*, MDR) sa preukázala skrížená rezistencia medzi tigecyklínom a izolátmi z *Enterobacterales* rezistentnými na minocyklín. Medzi tigecyklínom a väčšinou tried antibiotík nedochádza k skríženej

rezistencii týkajúcej sa cieľového miesta.

Tigecyklín je citlivý na chromozómovo kódované efluxné pumpy spôsobujúce multirezistenciu *Proteae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Patogény z čeľade *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. a *Morganella* spp.) sú všeobecne menej citlivé na tigecyklín ako iní členovia patriaci k *Enterobacterales*. Znížená citlivosť u oboch skupín sa pripisuje nadmernej expresii nešpecifickej efluxnej pumpy AcrAB spôsobujúcej multirezistenciu. Znížená citlivosť u *Acinetobacter baumannii* sa pripisuje zvýšenej expresii efluxnej pumpy AdeABC.

Antibakteriálna aktivita v kombinácii s inými antibakteriálnymi liekmi

V štúdiách *in vitro* bol antagonizmus medzi tigecyklínom a inými bežne používanými triedami antibiotík pozorovaný zriedka.

Hraničné hodnoty pre testovanie citlivosti

Interpretačné kritériá minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) pre testovanie citlivosti na tigecyklín stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Pre anaeróbne baktérie existujú klinické dôkazy účinnosti voči polymikrobiálnym intraabdominálnym infekciám, ale nie je k dispozícii korelácia medzi hodnotami MIC, farmakokinetickými/farmakodynamickými údajmi a klinickým výsledkom. Preto sa neudávajú hranice citlivosti. Je potrebné poznamenať, že distribúcie MIC pre organizmy rodov *Bacteroides* a *Clostridium* sú široké a môžu zahŕňať hodnoty vyššie ako 2 mg/l tigecyklínu.

K dispozícii sú limitované dôkazy o klinickej účinnosti tigecyklínu proti enterokokom. Ukázalo sa však, že v klinických skúšaniach polymikrobiálne intraabdominálne infekcie reagujú na liečbu tigecyklínom.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže v prípade určitých druhov líšiť v závislosti od geografických podmienok a času a potrebné sú miestne informácie o rezistencii, najmä ak sa liečia závažné infekcie. Podľa potreby sa má vyhl'adať odborná rada, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že je použitie lieku aspoň u niektorých typov infekcií otázne.

Patogén
Bežne citlivé druhy
<u>Grampozitívne aeróby</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> * (zahŕňa <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> a <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Skupina viridujúcich streptokokov <u>Gramnegatívne aeróby</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Anaeróby</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
<u>Gramnegatívne aeróby</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaeróby</u> skupina <i>Bacteroides fragilis</i> †
Organizmy s prirodzenou rezistenciou
<u>Gramnegatívne aeróby</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

*označuje druhy, proti ktorým sa aktivita považuje za uspokojivo dokázanú v klinických štúdiách.

† pozri časť 5.1 *Hraničné hodnoty*, vyššie.

Elektrofyziológia srdca

V randomizovanej, placebom i aktívne kontrolovanej, skríženej štúdii so 46 zdravými osobami a so štyrmi ramenami, zameranej na QTc interval, sa nezistil žiadny významný vplyv na QTc interval po podaní jednej intravenózne dávky tigecyklínu 50 mg alebo 200 mg.

Pediatrická populácia

V otvorenej štúdii so zvyšujúcou sa viacnásobnou dávkou sa 39 deťom vo veku 8 až 11 rokov s cIAI alebo cSSTI podával tigecyklín (0,75; 1 alebo 1,25 mg/kg). Všetci pacienti dostávali i.v. tigecyklín počas minimálne 3 po sebe nasledujúcich dní do maximálne 14 po sebe nasledujúcich dní s možnosťou prechodu na perorálne antibiotikum na 4. deň alebo neskôr.

Klinické vyliečenie sa hodnotilo medzi 10. a 21. dňom po podaní poslednej dávky liečby. Súhrn výsledkov klinickej odpovede v modifikovanej populácii so zámerom liečiť sa (*modified intent-to-treat*, mITT) je uvedený v nasledujúcej tabuľke.

Klinické vyliečenie, populácia mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikácia	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)
Celkovo	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Údaje týkajúce sa účinnosti, ktoré sú uvedené vyššie, je potrebné hodnotiť s opatrnosťou, pretože v tejto štúdii bolo povolené súbežné podávanie aj iných antibiotík. Okrem toho je potrebné vziať do úvahy aj malý počet pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tigecyklín sa podáva intravenózne, a preto je jeho biologická dostupnosť 100 %.

Distribúcia

Väzba tigecyklínu na proteíny plazmy *in vitro* bola pri koncentráciách pozorovaných v klinických štúdiách (0,1 do 1,0 mcg/ml) v rozmedzí približne od 71 % do 89 %. Farmakokinetické štúdie na zvieratách a ľuďoch preukázali, že sa tigecyklín ľahko distribuuje do tkanív.

U potkanov, ktorý dostávali jednu alebo viacnásobné dávky ^{14}C -tigecyklínu, bola rádioaktivita dobre distribuovaná do väčšiny tkanív, s najvyššou celkovou expozíciou pozorovanou v kostnej dreni, slinných žľazách, štítnej žľaze, slezine a obličkách. U ľudí bol distribučný objem tigecyklínu v rovnovážnom stave v priemere od 500 do 700 l (7 až 9 l/kg), čo naznačuje, že tigecyklín sa rozsiahlo distribuuje nad rámec objemu plazmy a koncentruje sa v tkanivách.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o tom, či tigecyklín môže prechádzať cez ľudskú hematoencefalickú bariéru.

V klinických farmakologických štúdiách s použitím terapeutického dávkovacieho režimu 100 mg nasledovaných 50 mg každých 12 hodín bola hodnota $c_{\max}$ tigecyklínu v plazme v rovnovážnom stave 866 ± 233 ng/ml v prípade 30-minútových infúzií a 634 ± 97 ng/ml v prípade 60-minútových infúzií. Hodnota $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ v ustálenom stave bola 2349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformácia

V priemere sa odhaduje, že pred vylúčením sa metabolizuje menej ako 20 % tigecyklínu. U zdravých dobrovoľníkov, mužov, bol po podaní ^{14}C -tigecyklínu nezmenený tigecyklín primárnym ^{14}C -značeným materiálom prítomným v moči a stolici, ale glukuronid, N-acetylovaný metabolit a epimér tigecyklínu boli taktiež prítomné.

Štúdie *in vitro* s ľudskými pečňovými mikrozómami naznačujú, že tigecyklín neinhibuje kompetitívnu inhibíciu metabolismu sprostredkovaný niektorým z týchto 6 izoformami cytochrómu P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. Okrem toho, tigecyklín nepreukázal závislosť od NADPH pri inhibícii CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A, čo naznačuje chýbanie inhibície založenej na mechanizme týchto CYP enzýmov.

Eliminácia

Návratnosť celkovej rádioaktivity v stolici a moči po podaní ^{14}C -tigecyklínu naznačuje, že 59 % dávky sa eliminuje biliárnou/fekálnou cestou a 33 % sa vylučuje v moči. Celkovo je primárnou cestou eliminácie tigecyklínu biliárna exkrécia nezmeneného tigecyklínu. Sekundárnymi cestami sú

glukuronidácia a renálna exkrécia nezmeneného tigecyklinu.

Po intravenózne infúzii je celkový klírens tigecyklinu 24 l/hod. Renálny klírens je približne 13 % celkového klírensu. Tigecyklín vykazuje polyexponenciálny priebeh eliminácie z plazmy so stredným terminálnym eliminačným polčasom 42 hodín po viacnásobných dávkach, aj keď existuje vysoká interindividuálna variabilita.

Štúdie *in vitro* s bunkami Caco-2 ukazujú, že tigecyklín neinhibuje tok digoxínu a nasvedčujú, že tigecyklín nie je inhibítor P-glykoproteínu (P-gp). Táto *in vitro* informácia je zhodná s nedostatočným účinkom tigecyklinu na klírens digoxínu zaznamenanom v *in vivo* štúdií liekových interakcií opísanej vyššie (pozri časť 4.5).

Tigecyklín je P-gp substrát na základe *in vitro* štúdie s bunkovou líniou exprimujúcou P-gp. Možný prínos P-gp sprostredkovaného transportu do *in vivo* povahy tigecyklinu nie je známy. Súčasné podávanie P-gp inhibítorov (napr. ketokonazol alebo cyklosporín) alebo P-gp induktora (napr. rifampicín) môže ovplyvniť farmakokinetiku tigecyklinu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická dispozícia tigecyklinu po podaní jednorazovej dávky sa nemenila u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Avšak systémový klírens tigecyklinu sa u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (stupne B a C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) znížil o 25 % a 55 % a biologický polčas tigecyklinu sa predĺžil o 23 % a 43 %, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetická dispozícia tigecyklinu po podaní jednorazovej dávky sa nemenila u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu < 30 ml/min, n=6). Pri závažnej poruche funkcie obličiek bol AUC parameter o 30 % vyšší ako u osôb s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely vo farmakokinetike zdravých starších a mladších osôb (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika tigecyklinu sa skúmala v dvoch štúdiách. Do prvej štúdie boli zaradené deti vo veku 8-16 rokov (n=24), ktoré dostali jednorazové dávky tigecyklinu (0,5 mg/kg až do maximálnej dávky 50 mg, 1 mg/kg až do maximálnej dávky 100 mg alebo 2 mg/kg až do maximálnej dávky 150 mg) podávané intravenózne v 30-minútovej infúzii. Druhá štúdia sa uskutočnila u detí vo veku od 8 do 11 rokov, ktoré dostali opakované dávky tigecyklinu (0,75; 1 alebo 1,25 mg/kg až po maximálnu dávku 50 mg) podávané každých 12 hodín v 30-minútovej infúzii. V týchto štúdiách nebola podaná nasycovacia dávka. Farmakokinetické parametre sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Dávka normalizovaná na 1 mg/kg, priemer ± SD, c_{max} a AUC tigecyklinu u detí			
Vek (roky)	N	c_{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Jednorazová dávka			
8 - 11	8	3 881 ± 6 637	4 034 ± 2 874
12 - 16	16	8 508 ± 11 433	7 026 ± 4 088
Opakovaná dávka			
8 - 11	42	1 911 ± 3 032	2 404 ± 1 000
* jednorazová dávka AUC _{0-∞} , opakovaná dávka AUC _{0-12h}			

Cieľová hladina AUC_{0-12h} u dospelých po odporúčenej nasycovacej dávke 100 mg a 50 mg každých 12 hodín bola priemerne 2 500 ng•h/ml.

Farmakokinetická analýza populácie z obidvoch štúdií identifikovala telesnú hmotnosť ako kovariát

klírensu tigecyklinu u detí vo veku 8 rokov a starších. Dávkovací režim 1,2 mg/kg každých 12 hodín (do maximálnej dávky 50 mg každých 12 hodín) u detí vo veku 8 až < 12 rokov a 50 mg každých 12 hodín u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov by pravdepodobne viedol k expozíciám, ktoré sú porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých liečených schváleným dávkovacím režimom.

V týchto štúdiách sa u niekoľkých detí pozorovali vyššie hodnoty c_{max} , ako u dospelých pacientov. V dôsledku toho sa má u detí a dospievajúcich venovať pozornosť rýchlosti infúzie tigecyklinu.

Pohlavie

Nepozorovali sa klinicky významné rozdiely v klírense tigecyklinu medzi mužmi a ženami. Odhaduje sa, že AUC je o 20 % vyššia u žien ako u mužov.

Rasa

Nepozorovali sa rozdiely v klírense tigecyklinu v závislosti od rasy.

Telesná hmotnosť

Klírens, klírens normalizovaný na hmotnosť a AUC neboli značne odlišné u pacientov s rozdielnou telesnou hmotnosťou, vrátane tých, ktorí vážili ≥ 125 kg. AUC parameter bol o 24 % nižší u pacientov vážiacich ≥ 125 kg. Nie sú k dispozícii údaje od pacientov s telesnou hmotnosťou 140 kg a vyššou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov sa pozorovali pri expozícii tigecyklinu 8-násobne a 10-násobne vyššej ako je ľudská denná dávka, určenej na základe AUC u potkanov a psov, lymfoidná deplécia/atrófia lymfatických uzlín, sleziny a týmusu, znížený počet erytrocytov, retikulocytov, leukocytov a krvných doštičiek v súvislosti s hypocelularitou kostnej drene a nežiaduce účinky na obličky a gastrointestinálny trakt.

Tieto zmeny sa ukázali byť reverzibilné po dvoch týždňoch dávkovania.

U potkanov sa pozorovala zmena farby kostí, ktorá po dvoch týždňoch dávkovania nebola reverzibilná.

Výsledky štúdií na zvieratách naznačujú, že tigecyklín prechádza placentou a je prítomný v tkanive plodu. V štúdiách reprodukčnej toxicity s tigecyklínom sa pozoroval pokles telesnej hmotnosti plodov potkanov a králikov (spojený s oneskorenou osifikáciou). U potkanov a králikov nebol tigecyklín teratogénny. Tigecyklín neovplyvňoval schopnosť párenia alebo fertilitu u potkanov pri expozíciách vyšších ako 4,7-násobok dennej dávky u ľudí založenej na AUC. U samíc potkanov sa pri expozíciách vyšších ako 4,7-násobok dennej dávky u ľudí založenej na AUC nezistili žiadne účinky na vaječníky alebo estrálne cykly, ktoré by súviseli so zlúčeninou.

Výsledky zo štúdií na zvieratách s použitím ^{14}C -označeného tigecyklinu naznačujú, že sa tigecyklín rýchlo vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov. V zhode s limitovanou perorálnou biodostupnosťou tigecyklinu sa u dojčených mláďat zaznamenala len nízka alebo žiadna systémová expozícia tigecyklinu ako následok expozície cestou materského mlieka.

Celoživotné štúdie na zvieratách za účelom hodnotenia karcinogénneho potenciálu tigecyklinu sa neuskutočnili, ale krátkodobé štúdie genotoxicity tigecyklinu boli negatívne.

V štúdiách na zvieratách bolo bolusové intravenózne podanie tigecyklinu spojené s histamínovou odpoveďou. Tieto účinky sa pozorovali pri expozíciách 14- a 3-násobne vyšších ako je ľudská denná dávka, založených na AUC potkanov a psov.

Po podaní tigecyklinu nebol u potkanov pozorovaný žiadny dôkaz fotosenzitivity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Trehalóza

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nasledujúce liečivá sa nemajú podávať súbežne s tigecyklínom cez rovnaké rameno trojcestného kohútika: amfotericín B, lipidový komplex amfotericínu B, diazepam, ezomeprazol, omeprazol a intravenózne roztoky, ktoré môžu zvýšiť pH na viac ako 7.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii a riedení vo vaku alebo inej vhodnej infúznej nádobe (napr. sklenenej fľaši) sa má tigecyklín ihneď použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s 20 mm brómbutylovou sivou zátkou a hliníkovým/plastovým vyklápacím viečkom.

Tigecyklín Galenika sa dodáva v baleniach po 10 injekčných liekovičkách.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok sa má rekonštituovať s 5,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného, 50 mg/ml (5 %) injekčného roztoku glukózy alebo s injekčným Ringerovým roztokom s laktátom, aby sa dosiahla koncentrácia 10 mg/ml tigecyklínu. Injekčnou liekovkou sa má jemne krúžiť, kým sa liek nerozpustí. Následne sa má ihneď odobrať z injekčnej liekovky 5 ml rekonštituovaného roztoku a pridať do 100 ml vaku na intravenóznú infúziu alebo do inej vhodnej infúznej nádoby (napr. sklenenej fľaše).

Na prípravu dávky 100 mg rekonštituujte dve injekčné liekovky do 100 ml vaku na intravenóznú infúziu alebo do inej vhodnej infúznej nádoby (napr. sklenenej fľaše). Poznámka: Injekčná liekovka obsahuje 6 % prebytok. Preto 5 ml rekonštituovaného roztoku zodpovedá 50 mg liečiva. Rekonštituovaný roztok má byť žltej až oranžovej farby; ak taký nie je, roztok sa má zlikvidovať. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby (napr. zelená alebo čierna).

Tigecyklín sa má podávať intravenózne cez samostatnú linku alebo cez rameno trojcestného kohútika. Ak sa použije rovnaká intravenózna linka pre sekvenčnú infúziu niekoľkých liečiv, má sa pred infúziou tigecyklínu a po nej prepláchnuť buď 9 mg/ml (0,9%) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) injekčným roztokom glukózy. Injekcia sa má podať s infúznym roztokom kompatibilným s tigecyklínom a ktorýmkoľvek iným liekom (liekmi) cez túto spoločnú linku (pozri časť 6.2).

Tento liek je len na jednorazové použitie; všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Kompatibilné intravenózne roztoky zahŕňajú: 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného, 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy a injekčný Ringerov roztok s laktátom.

Ak sa podáva cez rameno trojcestného kohútika, kompatibilita tigecyklínu zriedeného 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného sa preukázala s nasledujúcimi liekmi alebo roztokmi na riedenie: amikacín, dobutamín, dopamínium-chlorid, gentamicín, haloperidol, Ringerov roztok s laktátom, lidokaínium-chlorid, metoklopramid, morfín, noradrenalin, piperacilín/tazobaktám (s obsahom EDTA), chlorid draselný, propofol, ranitidínium-chlorid, teofylín a tobramycín.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Galenika International Kft.
Baross Utca 165/3
2040 Budaors, Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0201/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026