

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tigecycline Noridem 50 mg prášok na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 mg tigecyklínu.

Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml roztoku 10 mg tigecyklínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Oranžový, lyofilizovaný prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Tigecycline Noridem je indikovaný dospelým a deťom vo veku od 8 rokov na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (*complicated Skin and Soft Tissue Infection*, cSSTI), okrem infekcií diabetickej nohy (pozri časť 4.4);
- komplikované intraabdominálne infekcie (*complicated Intra-Abdominal Infection*, cIAI).

Tigecycline Noridem 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 je začiatková dávka 100 mg, po ktorej nasleduje dávka 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 po dobu 5 až 14 dní.

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

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

Osobitné populácie

*Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou 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 tigecyklínu 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 Tigecycline Noridem u detí mladších ako 8 rokov neboli vyhodnotené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Tigecycline Noridem sa nemá podávať deťom mladším ako 8 rokov z dôvodu zmeny farby 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 počas 60 minút trvajúcej infúzie (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 tetracyklínové antibiotiká môžu byť precitlivení na tigecyklín.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

V klinických skúšaní s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív (cSSTI), komplikovanými intraabdominálnymi infekciami (cIAI), infekciami diabetickej nohy, nozokomiálnou pneumóniou a v klinických skúšaní 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 klinickom skúšaní.

#### Superinfekcia

V klinických skúšaní 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 spojení 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 liečby, ktorá sa preukázala ako účinná pri liečbe prítomnej (prítomných) infekcie (infekcií) špecifického typu.

#### Anafylaxia

Anafylaxia/anafylaktoidné reakcie, potenciálne život ohrozujúce, boli hlásené v súvislosti s tigecyklínom (pozri časti 4.3 a 4.8).

### Zlyhávajúce pečene

U pacientov liečených tigecyklinom boli hlásené prípady poškodenia pečene s prevažne cholestatickým obrazom vrátane niekoľkých prípadov zlyhávania pečene s fatálnym dôsledkom. Napriek tomu, že sa zlyhávajúce pečene môže objaviť u pacientov liečených tigecyklinom kvôli základnému ochoreniu alebo súbežne používaným liekom, je potrebné zvážiť možný vplyv tigecyklinu (pozri časť 4.8).

### Tetracyklínové antibiotiká

Antibiotiká glycylycyklínovej skupiny sa štruktúrne podobajú antibiotikám zo skupiny tetracyklínov. Tigecyklin môže mať nežiaduce reakcie podobné skupine tetracyklínových antibiotík. Tieto reakcie môžu zahŕňať fotosenzitivitu, pseudotumor mozgu, 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 tigecyklinom (pozri časť 4.8). Diagnóza akútnej pankreatitídy sa má brať do úvahy u pacientov užívajúcich tigecyklin, 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 tigecyklinu. V prípadoch podozrenia na rozvoj pankreatitídy sa má zvážiť ukončenie liečby tigecyklinom.

### Koagulopatia

Tigecyklin môže predĺžiť protrombínový čas (PT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). Okrem toho sa pri používaní tigecyklinu hlásila hypofibrinogénia. Preto sa pred začiatkom liečby tigecyklinom 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 antikoagulanciá (pozri časť 4.5).

### Základné ochorenia

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

V klinických skúšaniach s cSSTI bola najčastejším typom infekcie u pacientov liečených tigecyklinom 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 veľkého klinického skúšania u pacientov s infekciou diabetickej nohy poukázali na to, že tigecyklin bol menej účinný než komparátor, preto sa tigecyklin neodporúča používať u týchto pacientov (pozri časť 4.1).

V klinických skúšaniach s cIAI bola u pacientov liečených tigecyklinom 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 vzniknutej sekundárne pri klinicky zjavnej intestinálnej perforácii, alebo pacientom so začínajúcou sepsou alebo septickým šokom (pozri časť 4.8).

Vplyv cholestázy na farmakokinetiku tigecyklínu sa nálezite 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 pri 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 dospelých je nauzea a vracanie (pozri časť 4.8). Pozornosť sa má venovať nožnej dehydratácii. Pediatrickým pacientom sa má tigecyklín podávať prednostne počas 60 minút trvajúcej infúzie.

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 pečenné testy, hemokoagulačné parametre, hematologické parametre, amyláza a lipáza.

Tigecycline Noridem sa nemá používať u detí vo veku menej 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 časť 4.8).

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **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 tejto interakcie nie je ešte objasnený. Dostupné údaje nenasvedčujú, že táto interakcia môže viesť k významným zmenám INR. Keďže tigecyklín môže predlžovať protrombínový čas (PT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), majú sa v prípade súbežného podávania tigecyklínu a antikoagulancií dôkladne sledovať zodpovedajúce koagulačné testy (pozri časť 4.4). Warfarín neovplyvňoval farmakokinetický profil tigecyklínu.

Tigecyklín sa nemetabolizuje vo veľkej miere. Preto sa nepredpokladá vplyv liečiv inhibujúcich alebo indukujúcich aktivitu izozymov CYP450 na klírens tigecyklínu. 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 tigecyklínu. Preto nie je potrebná úprava dávky pri podaní tigecyklínu s digoxínom.

Súbežné používanie tigecyklínu a inhibítorov kalcineurínu, ako sú takrolimus alebo cyklosporín, môže viesť k zvýšeniu minimálnych koncentrácií inhibítorov kalcineurínu v sére. Počas liečby tigecyklínom sa preto majú sledovať koncentrácie inhibítora kalcineurínu v sére, aby sa zabránilo liekovej toxicite.

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

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo iba omedzené údaje o použití tigecyklínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Ako je známe pre skupinu tetracyklínových antibiotík, tigecyklín môže tiež spôsobiť trvalé zubné defekty (zmena farby zubov a poškodenie skloviny) a spomaliť proces osifikácie u plodov vystavených liečivu v maternici počas druhej polovice gravidity a u detí vo veku menej ako osem rokov v dôsledku obohatenia v tkanivách s vysokým obratom vápnika a tvorby chelátových komplexov vápnika (pozri časť 4.4). Tigecyklín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu tigecyklínom.

##### Dojčenie

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

##### Fertilita

Účinky tigecyklínu na fertilitu u ľudí sa neskúmali. Neklinické štúdie uskutočňované s tigecyklínom 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 s liečivom (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 profilu bezpečnosti

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

V klinických skúšaniach boli najčastejšími 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 s tigecyklínom vrátane klinických skúšaní a skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

| <b>Trieda orgánových systémov</b>          | <b>Veľmi časté<br/>≥ 1/10</b> | <b>Časté<br/>≥ 1/100 až<br/>&lt; 1/10</b>                                                                                          | <b>Menej časté<br/>≥ 1/1 000 až<br/>&lt; 1/100</b>                 | <b>Zriedkavé<br/>≥ 1/10 000 až<br/>&lt; 1/1 000</b> | <b>Neznáme<br/>(z dostupných údajov)</b>                         |
|--------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Infekcie a nákazy                          |                               | sepsa/septický šok,<br>pneumónia,<br>absces,<br>infekcie                                                                           |                                                                    |                                                     |                                                                  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému        |                               | predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), predĺžený protrombínový čas (PT)                                       | trombocytopénia,<br>zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (INR) | hypofibrinogénia                                    |                                                                  |
| Poruchy imunitného systému                 |                               |                                                                                                                                    |                                                                    |                                                     | anafylaxia/anafylaktoidné reakcie*<br>(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 aspartát aminotransferázy (AST) v sére a zvýšená hladina alanín aminotransferázy (ALT) v sére, hyperbilirubiniémia | žltáčka, poškodenie pečene, prevažne cholestatické                 |                                                     | zlyhávanie pečene*<br>(pozri časť 4.4)                           |
| 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 identifikovaná po uvedení lieku na trh. |  |                                                                              |                                              |  |  |

Opis vybraných nežiaducich reakcií*Skupinové účinky 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).

*Skupinové účinky tetracyklínov*

Antibiotiká glycylycyklínovej skupiny sú štruktúrne podobné antibiotikám zo skupiny tetracyklínov. Nežiaduce účinky tetracyklínov môžu zahŕňať fotosenzitivitu, pseudotumor cerebri, pankreatitídu a antianabolický účinok, ktorý viedol ku zvýšeniu dusíka močoviny v krvi (*Blood Urea Nitrogen*, 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 skúšaní 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 sepe/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 klinických skúšaní fázy 3 a 4 (cSSTI a cIAI) sa úmrtie vyskytlo u 2,4 % (54/2216) pacientov, ktorým sa podával tigecyklín a u 1,7 % (37/2206) pacientov, ktorým sa podávali aktívne komparátory.

Pediatrická populácia

Z dvoch farmakokinetických (FK) klinických skúšaní boli dostupné veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti (pozri časť 5.2). Nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané riziká týkajúce sa bezpečnosti tigecyklínu v týchto klinických skúšaní.

Bezpečnosť tigecyklínu sa skúmala u 25 detí vo veku 8 až 16 rokov v nezaslepenom farmakokinetickom klinickom skúšaní 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 nezaslepenom farmakokinetickom skúšaní 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 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: antibiotiká na systémové použitie, tetracyklíny  
ATC kód: J01AA12.

#### Mechanizmus účinku

Tigecyklín, glycylycyklínové 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 (*Minimal 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 hlavné mechanizmy rezistencie na tetracyklín, ribozómovú ochranu a eflux. V dôsledku prítomnosti efluxných púmp spôsobujúcich multirezistenciu (*Multi-Drug Resistance*, MDR) sa preukázala skrížená rezistencia voči tigecyklínu u izolátov z čeľade *Enterobacterales* rezistentných 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 skupinami antibiotík pozorovaný zriedka.

#### Hraničné hodnoty

Interpretačné kritériá MIC pre testovanie citlivosti boli stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) pre tigecyklín a sú uvedené tu:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](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 distribúcia MIC pre organizmy rodov *Bacteroides* a *Clostridium* je široká a môže 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 skúšaníach polymikrobiálne intraabdominálne infekcie reagujú na liečbu tigecyklínom.

#### Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže v prípade vybraných druhov líšiť geograficky a časovo a potrebné sú miestne informácie o rezistencii, najmä ak sa liečia závažné infekcie. Podľa potreby sa má vyhľadať rada odborníka, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že je použitie lieku aspoň pri niektorých typoch infekcií otázne.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patogén</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Bežne citlivé druhy</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u><br><i>Enterococcus</i> spp.†<br><i>Staphylococcus aureus</i> *<br><i>Staphylococcus epidermidis</i><br><i>Staphylococcus haemolyticus</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i> *<br>skupina <i>Streptococcus anginosus</i> * (zahŕňa <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> a <i>S. constellatus</i> )<br><i>Streptococcus pyogenes</i> *<br>skupina viridujúcich streptokokov<br><br><u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u><br><i>Citrobacter freundii</i> *<br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Escherichia coli</i> *<br><br><u>Anaeróbne mikroorganizmy</u><br><i>Clostridium perfringens</i> †<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.†<br><i>Prevotella</i> spp. |
| <b>Druhy, u ktorých môže byť získaná rezistencia problémom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u><br><i>Acinetobacter baumannii</i><br><i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Enterobacter cloacae</i> *<br><i>Klebsiella aerogenes</i><br><i>Klebsiella oxytoca</i> *<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> *<br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i><br><br><u>Anaeróbne mikroorganizmy</u><br>skupina <i>Bacteroides fragilis</i> †                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Organizmy s prirodzenou rezistenciou</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus</i> spp.<br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Serratia marcescens</i><br><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 randomizovanom, placebom i aktívne kontrolovanom, skríženom klinickom skúšaní so štyrmi ramenami, zameranom na QTc interval, so 46 zdravými osobami sa nezistil žiadny významný vplyv na QTc interval po podaní jednorazovej intravenózne dávky tigecyklínu 50 mg alebo 200 mg.

### Pediatrická populácia

V nezaslepenom klinickom skúšaní 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 až 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. Súhrn výsledkov klinickej odpovede v modifikovanej populácii so zámerom liečiť (*modified Intent-To-Treat*, mITT) je uvedený v nasledujúcej tabuľke.

| <b>Klinické vyliečenie, populácia mITT</b> |            |            |              |
|--------------------------------------------|------------|------------|--------------|
|                                            | 0,75 mg/kg | 1 mg/kg    | 1,25 mg/kg   |
| indikácia                                  | n/N (%)    | n/N (%)    | n/N (%)      |
| cIAI                                       | 6/6 (100)  | 3/6 (50)   | 10/12 (83,3) |
| cSSTI                                      | 3/4 (75)   | 5/7 (71,4) | 2/4 (50)     |
| celkovo                                    | 9/10 (90)  | 8/13 (62)  | 12/16 (75)   |

Údaje týkajúce sa účinnosti, ktoré sú uvedené vyššie, je potrebné hodnotiť s opatrnosťou, pretože v tomto klinickom skúšaní 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 u ľudí preukázali, že sa tigecyklín ľahko distribuuje do tkanív.

U potkanov, ktoré dostávali jednorazové alebo viacnásobné dávky <sup>14</sup>C-tigecyklínu, bola rádioaktivita dobre distribuovaná do väčšiny tkanív. Najvyššia celková expozícia sa pozorovala 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 sa rozsiahlo distribuuje mimo objemu plazmy a koncentruje sa v tkanivách.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o tom, či tigecyklín prechádza 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  $866 \pm 233$  ng/ml v prípade 30-minútových infúzií a  $634 \pm 97$  ng/ml v prípade 60-minútových infúzií. Hodnota  $AUC_{0-12h}$  v rovnovážnom stave bola  $2349 \pm 850$  ng•h/ml.

### Biotransformácia

V priemere sa odhaduje, že pred vylúčením sa metabolizuje menej ako 20 % tigecyklínu. U zdravých dobrovoľníkov, mužov, bol po podaní <sup>14</sup>C-tigecyklínu nezmenený tigecyklín primárnym <sup>14</sup>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 metabolizmu sprostredkovaný niektorou z týchto 6 izoforiem 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 mechanizmu inhibície týchto CYP enzýmov.

### Eliminácia

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

Po intravenóznei infúzii je celkový klírens tigecyklinu 24 l/h. Renálny klírens je približne 13 % celkového klírensu. Tigecyklín vykazuje polyexponenciálny priebeh eliminácie zo séra s priemerným terminálnym eliminačným polčasom 42 hodín po viacnásobných dávkach, hoci existuje vysoká interindividuálna variabilita.

Štúdie *in vitro* s bunkami Caco-2 ukazujú, že tigecyklín neinhibuje tok digoxínu, čo naznačuje, že tigecyklín nie je inhibítorom 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 substrátom P-gp na základe *in vitro* štúdie s bunkovou líniou s nadmernou expresiou P-gp. Možný prínos P-gp sprostredkovaného transportu na dispozíciu tigecyklinu *in vivo* nie je známy. Súbežné 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 (stupeň B a C podľa Childovej- Pughovej klasifikácie) znížil o 25 % a 55 % a biologický polčas 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 bola AUC o 30 % vyššia ako u osôb s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika tigecyklinu sa skúmala v dvoch klinických skúšaní. Do prvého klinického skúšania 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 počas 30-minútovej infúzie. Druhé klinické skúšanie sa uskutočnilo 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 počas 30-minútovej infúzie. V týchto klinických skúšaní nebola podaná nasycovacia dávka.

Farmakokinetické parametre sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

| <b>Dávka normalizovaná na 1 mg/kg, priemer <math>\pm</math> SD, <math>c_{\max}</math> a AUC tigecyklinu u detí</b> |    |                    |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------|-----------------|
| vek (roky)                                                                                                         | N  | $c_{\max}$ (ng/ml) | AUC (ng•h/ml)*  |
| <b>Jednorazová dávka</b>                                                                                           |    |                    |                 |
| 8 – 11                                                                                                             | 8  | 3881 $\pm$ 6637    | 4034 $\pm$ 2874 |
| 12 – 16                                                                                                            | 16 | 8508 $\pm$ 11433   | 7026 $\pm$ 4088 |
| <b>Viacnásobná dávka</b>                                                                                           |    |                    |                 |
| 8 – 11                                                                                                             | 42 | 1911 $\pm$ 3032    | 2404 $\pm$ 1000 |
| * jednorazová dávka AUC <sub>0-∞</sub> , viacnásobná dávka AUC <sub>0-12h</sub>                                    |    |                    |                 |

Cieľová hladina AUC<sub>0-12h</sub> u dospelých po odporúčanej nasycovacej dávke 100 mg a 50 mg každých 12 hodín bola približne 2500 ng•h/ml.

Populačná FK analýza obidvoch klinických skúšaní 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 klinických skúšaní 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 u žien o 20 % vyššia ako u mužov.

#### *Rasa*

Nepozorovali sa rozdiely v klírense tigecyklinu v závislosti od rasy.

#### *Telesná hmotnosť*

Klírens, klírens normalizovaný podľa hmotnosti 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/atrofia 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 tigecyklinom 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 s liečivom.

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

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

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

U potkanov, ktorým sa podal tigecyklín, sa nepozorovala fotosenzitivita.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
koncentrovaná 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:*

Po rekonštitúcii sa má roztok ihneď použiť.

*Po riedení:*

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po rekonštitúcii a okamžitom zriedení vo vaku alebo inej vhodnej infúznej nádobe (napr. sklenená fľaša) bola preukázaná:

- po dobu 6 hodín pri 23 – 27 °C pri umelom svetle a tiež chránené pred svetlom po riedení s 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného, 50 mg/ml (5 %) injekčným roztokom glukózy alebo injekčným Ringerovým laktátovým roztokom pri koncentrácii 0,476 mg/ml a 0,909 mg/ml lieku Tigecycline Noridem.
- po dobu 48 hodín pri 2 – 8 °C chránené pred svetlom a ďalšiu 1 hodinu pri 23 – 27 °C vystavené svetlu po riedení s 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného, 5 mg/ml (5 %) injekčným roztokom glukózy alebo injekčným Ringerovým laktátovým roztokom pri koncentrácii 0,476 mg/ml a 0,909 mg/ml lieku Tigecycline Noridem.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

6 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I so sivou brómbutylovou gumenou zátkou typu I, hliníkovým uzáverom a žltým polypropylénovým plastovým odklápacím viečkom.

Veľkosti balenia: škatuľa s 1 alebo 10 injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **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, 5 mg/ml (5 %) injekčného roztoku glukózy alebo injekčným Ringerovým laktátovým roztokom, aby sa dosiahla koncentrácia tigecyklínu 10 mg/ml. Injekčnou liekovkou sa má jemne krúžiť, kým sa liek nerozpustí. Následne sa má 5 ml rekonštituovaného roztoku ihneď odobrať z injekčnej liekovky a pridať do 100 ml intravenózneho vaku na infúziu alebo do inej vhodnej infúznej nádoby (napr. sklenenej fľaše).

Pre dávku 100 mg rekonštituuje dve injekčné liekovky do 100 ml intravenózneho vaku na 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 čírej žltej až oranžovej farby, bez viditeľných dôkazov kontaminácie; ak nie je, roztok sa má zlikvidovať. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby (napr. zelená alebo čierna).

Používajte iba číre roztoky, prakticky bez častíc.

Roztok pripravený na použitie sa má podať 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 podávaným cez spoločnú linku (pozri časť 6.2).

Tento liek je len na jednorazové použitie; akýkoľvek nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný 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 laktátový roztok.

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, Ringerov laktátový roztok, lidokaínium-chlorid, metoklopramid, noradrenalín, piperacilín/tazobaktám, chlorid draselný, propofol, teofylín a tobramycín.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Noridem Enterprises Limited, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Cyprus

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Tigecycline Noridem 50 mg prášok na infúzny roztok: 15/0284/25-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2025