

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tigecycline AptaPharma 50 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 10 ml injekčná liekovka lieku Tigecycline AptaPharma 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.

Oranžový lyofilizovaný prášok.
Rekonštituovaný roztok je oranžový.
Roztok má pH v rozmedzí 5,0 - 6,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tigecycline AptaPharma je indikovaný u dospelých a u detí vo veku od 8 rokov na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív (complicated skin and soft tissue infections, cSSTI), okrem infekcií diabetickej nohy (pozri časť 4.4);
- komplikovaných intraabdominálnych infekcií (complicated intra-abdominal infections, cIAI).

Tigecycline AptaPharma sa má používať len v situáciách, keď iné alternatívne antibiotiká nie sú vhodné (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Je potrebné zvážiť oficiálne usmernenia o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je úvodná dávka 100 mg, po ktorej nasleduje 50 mg každých 12 hodín počas 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 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.

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

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a Child-Pugh B) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

U pacientov (vrátane pediatrických pacientov) s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa má dávka tigecyklínu znížiť o 50 %. Dávka pre dospelých sa má znížiť na 25 mg každých 12 hodín po nasycovacej dávke 100 mg. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa majú liečiť s opatrnosťou a má sa u nich sledovať odpoveď na liečbu (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 dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tigecyklínu u detí mladších ako 8 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Tigecycline AptaPharma sa nemá používať u detí vo veku do 8 rokov kvôli zmene 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). Tigecyklín sa má prednostne podávať počas 60 minút trvajúcej infúzie u pediatrických pacientov (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 štúdiách pri komplikovaných infekciách kože a mäkkých tkanív (cSSTI), komplikovaných intraabdominálnych infekciách (cIAI), infekciách diabetickej nohy, nozokomiálnej pneumónii a v štúdiách s rezistentnými patogénmi sa pozorovala numericky vyššia mortalita u pacientov liečených tigecyklínom v porovnaní s komparátorom. Príčiny týchto zistení zostávajú neznáme, ale nemožno vylúčiť horšiu účinnosť a bezpečnosť v porovnaní s komparátormi štúdie.

Superinfekcia

V klinických štúdiách u pacientov s cIAI sa zhoršené hojenie operačnej rany spájalo so superinfekciou. Pacient, u ktorého sa objaví zhoršené hojenie, má byť sledovaný kvôli zisteniu superinfekcie (pozri časť 4.8).

Zdá sa, že pacienti, u ktorých sa vyvinie superinfekcia, najmä nozokomiálna pneumónia, sa spájajú s horšími výsledkami. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní kvôli vzniku superinfekcie. Ak sa po začatí liečby tigecyklínom zistí iné ložisko infekcie ako cSSTI alebo cIAI, treba zvážiť začatie alternatívnej antibakteriálnej liečby, ktorá sa ukázala ako účinná pri liečbe špecifického typu prítomnej infekcie (infekcií).

Anafylaxia

Pri tigecyklíne boli hlásené anafylaxia/anafylaktoidné reakcie, ktoré môžu ohroziť život (pozri časti 4.3 a 4.8).

Zlyhanie pečene

U pacientov liečených tigecyklínom boli hlásené prípady poškodenia pečene s prevažne cholestatickým obrazom, vrátane niektorých prípadov zlyhania pečene s fatálnym koncom. Hoci sa u pacientov liečených tigecyklínom môže vyskytnúť zlyhanie pečene v dôsledku základných ochorení alebo súbežne podávaných liekov, treba zvážiť možný podiel tigecyklínu (pozri časť 4.8).

Antibiotiká triedy tetracyklínov

Antibiotiká triedy glycylycyklínu sú štrukturálne podobné antibiotikám triedy tetracyklínu. Tigecyklín môže mať nežiaduce reakcie podobné antibiotikám triedy tetracyklín. Takéto reakcie môžu zahŕňať fotosenzitivitu, pseudotumor cerebri, pankreatitídu a antianabolický účinok, ktorý viedol k zvýšeniu BUN, azotémii, acidóze a hyperfosfatémii (pozri časť 4.8).

Pankreatitída

V súvislosti s liečbou tigecyklínom sa vyskytla akútna pankreatitída, ktorá môže byť závažná (frekvencia: menej častá) (pozri časť 4.8). Diagnóza akútnej pankreatitídy sa má zvážiť u pacientov užívajúcich tigecyklín, u ktorých sa objavia klinické príznaky, prejavy alebo laboratórne abnormality naznačujúce akútnu pankreatitídu. Väčšina hlásených prípadov sa vyvinula po najmenej jednom týždni liečby. Prípady boli hlásené u pacientov bez známych rizikových faktorov pankreatitídy. Stav pacientov sa zvyčajne zlepšil po vysadení tigecyklínu. V prípadoch podozrenia na vznik pankreatitídy je potrebné zvážiť ukončenie liečby tigecyklínom.

Koagulopatia

Tigecyklín môže predĺžiť protrombínový čas (PT) aj aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). Okrem toho bola pri užívaní tigecyklínu hlásená hypofibrinogénia. Preto sa majú pred začatím liečby tigecyklínom a pravidelne počas liečby sledovať parametre krvnej zrážanlivosti, ako je PT alebo iný vhodný antikoagulačný test vrátane fibrinogénu v krvi. Osobitná opatrnosť sa odporúča u vážne chorých pacientov a u pacientov, ktorí užívajú aj antikoagulanciá (pozri časť 4.5).

Základné ochorenia

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

V klinických štúdiách s cSSTI bola najčastejším typom infekcie u pacientov liečených tigecyklínom celulitída (58,6 %), po ktorej nasledovali veľké abscesy (24,9 %). Pacienti so závažným základným ochorením, ako napríklad imunokompromitovaní pacienti, pacienti s infekciami dekubitov alebo pacienti, ktorí mali infekcie vyžadujúce si dlhšiu ako 14-dňovú liečbu (napríklad nekrotizujúca fascitída), neboli zaradení do štúdie. Do štúdie bol zaradený obmedzený počet pacientov s komorbidnými faktormi, ako je cukrovka (25,8 %), periférne cievne ochorenie (10,4 %), intravenózne užívanie návykových látok (4,0 %) a HIV pozitívna infekcia (1,2 %). Obmedzené skúsenosti sú k dispozícii aj s liečbou pacientov so súbežnou bakteriémiou (3,4 %). Preto sa pri liečbe takýchto pacientov odporúča opatrnosť. Výsledky rozsiahlej štúdie u pacientov s infekciou diabetickej nohy ukázali, že tigecyklín bol menej účinný ako komparátor, preto sa tigecyklín neodporúča používať u týchto pacientov (pozri časť 4.1).

V klinických štúdiách s cIAI bola najčastejším typom infekcie u pacientov liečených tigecyklínom komplikovaná apendicitída (50,3 %), po ktorej nasledovali ďalšie menej často hlásené diagnózy, ako napríklad komplikovaná cholecystitída (9,6 %), perforácia čreva (9,6 %), intraabdominálny absces

(8,7 %), perforácia žalúdočného alebo dvanástnikového vredu (8,3 %), peritonitída (6,2 %) a komplikovaná divertikulitída (6,0 %). Z týchto pacientov malo 77,8 % chirurgicky zjavnú peritonitídu. Bol obmedzený počet pacientov so závažným základným ochorením, ako sú imunokompromitovaní pacienti, pacienti so skóre APACHE II > 15 (3,3 %) alebo s chirurgicky zjavnými mnohopočetnými intraabdominálnymi abscesmi (11,4 %). Obmedzené skúsenosti sú aj s liečbou pacientov so súbežnou bakteriémiou (5,6 %). Preto sa pri liečbe takýchto pacientov odporúča opatrnosť.

Je potrebné zvážiť použitie kombinovanej antibakteriálnej liečby vždy, keď sa má tigecyklín podávať ťažko chorým pacientom s cIAI sekundárnej pri klinicky zjavnej črevnej perforácii alebo pacientom so začínajúcou sepsou alebo septickým šokom (pozri časť 4.8).

Vplyv cholestázy na farmakokinetiku tigecyklínu nebol riadne stanovený. Vylučovanie žlčou predstavuje približne 50 % celkového vylučovania tigecyklínu. Preto majú byť pacienti s cholestázou starostlivo sledovaní.

Pseudomembranózna kolitída bola hlásená takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach a môže mať rôznu závažnosť od miernej až po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, ktorí majú hnačku počas alebo po podaní akéhokoľvek antibakteriálneho lieku (pozri časť 4.8).

Použitie tigecyklínu môže viesť k premnoženiu necitlivých organizmov vrátane húb. Pacienti majú byť počas liečby starostlivo sledovaní (pozri časť 4.8).

Výsledky štúdií s tigecyklínom na potkanoch preukázali zmenu farby kostí. Tigecyklín môže byť u ľudí spojený s trvalou zmenou farby zubov, ak sa používa počas vývoja zubov (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Klinické skúsenosti s používaním tigecyklínu na liečbu infekcií u pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších sú veľmi obmedzené (pozri časti 4.8 a 5.1). V dôsledku toho sa má použitie u detí obmedziť na tie klinické situácie, keď nie je k dispozícii alternatívna antibakteriálna liečba.

Nevoľnosť a vracanie sú veľmi časté nežiaduce reakcie u detí a dospelých (pozri časť 4.8). Pozornosť treba venovať novej dehydratácii. Tigecyklín sa má u pediatrických pacientov podávať prednostne počas 60 minút trvajúcej infúzie.

Bolesť brucha sa u detí hlási často, rovnako ako u dospelých. Bolesť brucha môže svedčiť o pankreatitíde. Ak sa vyvinie pankreatitída, liečba tigecyklínom sa má prerušiť.

Pred začatím liečby tigecyklínom a pravidelne počas liečby sa majú monitorovať funkčné testy pečene, koagulačné parametre, hematologické parametre, amyláza a lipáza.

Tigecycline AptaPharma sa nemá používať u detí mladších ako 8 rokov vzhľadom na nedostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti v tejto vekovej skupine a preto, že tigecyklín môže byť spojený s trvalou zmenou farby zubov (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

Súbežné podávanie tigecyklínu a warfarínu (25 mg jednorazová dávka) zdravým osobám viedlo k zníženiu klírensu R-warfarínu o 40 % a S-warfarínu o 23 % a k zvýšeniu AUC o 68 % a 29 %. Mechanizmus tejto interakcie zatiaľ nie je objasnený. Dostupné údaje nenaznačujú, že by táto interakcia mohla viesť k významným zmenám INR. Keďže však tigecyklín môže predĺžiť protrombínový čas (PT) aj aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), pri súbežnom podávaní tigecyklínu s antikoagulantami sa majú príslušné koagulačné testy starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4). Warfarín neovplyvnil farmakokinetický profil tigecyklínu.

Tigecyklín nie je extenzívne metabolizovaný. Preto sa neočakáva, že klírens tigecyklínu bude ovplyvnený liečivami, ktoré inhibujú alebo indukujú aktivitu izoforiem CYP450. *In vitro* tigecyklín nie je kompetitívny inhibítor ani ireverzibilný inhibítor enzýmov CYP450 (pozri časť 5.2).

Tigecyklín v odporúčanom dávkovaní neovplyvnil rýchlosť alebo rozsah absorpcie, ani klírens digoxínu (0,5 mg a následne 0,25 mg denne) pri podávaní zdravým dospelým. Digoxín neovplyvnil farmakokinetický profil tigecyklínu. Preto pri podávaní tigecyklínu s digoxínom nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Súbežné užívanie antibiotík s perorálnou antikoncepciou môže znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie.

Súbežné užívanie tigecyklínu a inhibítorov kalcineurínu, ako je takrolimus alebo cyklosporín, môže viesť k zvýšeniu sérových koncentrácií inhibítorov kalcineurínu. Počas liečby tigecyklínom sa preto majú monitorovať sérové koncentrácie inhibítora kalcineurínu, aby sa predišlo liekovej toxicite.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tigecyklínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Ako je známe v prípade antibiotík triedy tetracyklínov, tigecyklín môže tiež vyvolať trvalé zubné defekty (zmeny farby a defekty skloviny) a oneskorenie procesov osifikácie u plodov, vystavených *in utero* počas druhej polovice gravidity, a u detí mladších ako osem rokov v dôsledku obohatenia v tkanivách s vysokým obratom vápnika a tvorby komplexov chelátu vápnika (pozri časť 4.4). Tigecyklín sa nemá používať počas tehotenstva, 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 pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo 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 neboli skúmané. Predklinické štúdie vykonané s tigecyklínom na potkanoch nenaznačujú škodlivé účinky s ohľadom na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť. U samíc potkanov sa nezistili žiadne účinky súvisiace s liečivom na vaječníky alebo estrálne cykly pri expozíciách až do 4,7-násobku ľudskej dennej dávky na základe AUC (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Môžu sa vyskytnúť závraty, ktoré môžu mať vplyv na vedenie vozidiel a obsluhovanie strojov (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

V klinických štúdiách boli najčastejšími nežiaducimi reakciami súvisiacimi s liečbou liekom reverzibilná nevoľnosť (21 %) a vracanie (13 %), ktoré sa zvyčajne vyskytli na začiatku (v 1. - 2. deň liečby) a boli vo všeobecnosti miernej alebo strednej závažnosti.

Nežiaduce reakcie hlásené s tigecyklínom, vrátane klinických štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

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 (INR)	hypofibrinogenémia	
Poruchy imunitného systému					anafylaxia/anafylaktoidné reakcie* (pozri časti 4.3 a 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy		hypoglykémia, hypoproteínémia			
Poruchy nervového systému		závraty			
Poruchy ciev		flebitída	tromboflebitída		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, vracanie, hnačka	bolesť brucha, dyspepsia, anorexia	akútna pankreatitída (pozri časť 4.4)		
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hodnota aspartátamino-transferázy (AST) v sére a zvýšená hodnota alanínamino-transferázy (ALT) v sére, hyperbilirubinémia	žltáčka, poškodenie pečene, väčšinou cholestatické		zlyhanie pečene* (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, vyrážka			závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		zhoršené hojenie, reakcia v mieste vpichu, bolesť hlavy	zápal v mieste vpichu, bolesť v mieste vpichu, opuch v mieste vpichu, flebitída v mieste vpichu		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená amyláza v sére, zvýšený dusík močoviny v krvi (blood urea nitrogen, BUN)			
*Nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení na trh					

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Účinky triedy antibiotík

Pseudomembranózna kolitída, ktorej závažnosť môže byť od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.4).

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

Účinky triedy tetracyklínu

Antibiotiká triedy glycylycyklínu sú štrukturálne podobné antibiotikám triedy tetracyklínu. Nežiaduce reakcie triedy tetracyklínov môžu zahŕňať fotosenzitivitu, pseudotumor cerebri, pankreatitídu a antianabolické pôsobenie, ktoré viedlo k zvýšeniu BUN, azotémii, acidóze a hyperfosfatémii (pozri časť 4.4).

Tigecyklín môže byť spojený s trvalou zmenou farby zubov, ak sa používa počas vývoja zubov (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách fázy 3 a 4 s cSSTI a cIAI boli závažné nežiaduce reakcie súvisiace s infekciou častejšie hlásené u osôb liečených tigecyklínom (7,1 %) v porovnaní s komparátormi (5,3 %). Pozorovali sa významné rozdiely v sepse/septickej šoku pri tigecyklíne (2,2 %) oproti komparátorom (1,1 %).

Abnormality AST a ALT u pacientov liečených tigecyklínom boli hlásené častejšie v období po ukončení liečby v porovnaní s pacientmi liečenými komparátormi, u ktorých sa častejšie vyskytovali počas liečby.

Vo všetkých štúdiách fázy 3 a 4 (cSSTI a cIAI) sa úmrtie vyskytlo u 2,4 % (54/2216) pacientov dostávajúcich tigecyklín a u 1,7 % (37/2206) pacientov dostávajúcich aktívne komparátory.

Pediatrická populácia

Z dvoch PK štúdií boli k dispozícii veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti (pozri časť 5.2). V týchto štúdiách neboli pozorované žiadne nové alebo neočakávané bezpečnostné problémy s tigecyklínom.

V otvorenej PK štúdií s jednorazovou zvyšujúcou sa dávkou sa skúmala bezpečnosť tigeicyklínu u 25 detí vo veku 8 až 16 rokov, ktoré sa nedávno zotavili z infekcií. Profil nežiaducich reakcií tigeicyklínu u týchto 25 subjektov bol vo všeobecnosti zhodný s profilom u dospelých.

Bezpečnosť tigeicyklínu sa skúmala aj v otvorenej PK štúdií so zvyšujúcimi sa viacerými dávkami u 58 detí vo veku 8 až 11 rokov s cSSTI (n=15), cIAI (n=24) alebo komunitnou pneumóniou (n=19). Profil nežiaducich reakcií tigeicyklínu u týchto 58 subjektov bol vo všeobecnosti konzistentný s profilom u dospelých, s výnimkou nauzey (48,3 %), vracania (46,6 %) a zvýšenej hladiny lipázy v sére (6,9 %), ktoré sa u detí vyskytovali 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

O liečbe predávkovania nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie. Intravenózne podanie tigeicyklínu v jednorazovej dávke 300 mg počas 60 minút u zdravých dobrovoľníkov viedlo k zvýšenému výskytu nevoľnosti a vracania. Tigeicyklín sa hemodialýzou neodstraňuje vo významných množstvách.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, tetracyklíny
ATC kód: J01AA12

Mechanizmus účinku

Tigeicyklín, glycylycyklínové antibiotikum, inhibuje transláciu proteínov v baktériách tým, že sa viaže na ribozomálnu podjednotku 30S a blokuje vstup molekúl amino-acyl tRNA do miesta A ribozómu. Tým sa zabráni začleneniu aminokyselínových zvyškov do predlžujúcich sa peptidových reťazcov.

Vo všeobecnosti sa tigeicyklín považuje za bakteriostatický. Pri 4-násobku minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) sa pri tigeicyklíne pozorovalo 2-log zníženie počtu kolónií u *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*.

Mechanizmus rezistencie

Tigeicyklín je schopný prekonať dva hlavné mechanizmy rezistencie na tetracyklín, ribozomálnu ochranu a eflux. Bola preukázaná skrížená rezistencia medzi tigeicyklínom a izolátmi odolnými voči minocyklínu u *Enterobacterales* v dôsledku efluxných púmp spôsobujúcich rezistenciu proti viacerým liekom (multi-drug resistance, MDR). Medzi tigeicyklínom a väčšinou tried antibiotík sa nevyskytuje skrížená rezistencia týkajúca sa cieľového miesta.

Tigeicyklín je citlivý na chromozómovo kódované efluxné pumpy spôsobujúce rezistenciu proti viacerým liekom u *Proteae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Patogény z čeľade *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. a *Morganella* spp.) sú vo všeobecnosti menej citlivé na tigeicyklín ako ostatní členovia *Enterobacterales*. Znížená citlivosť v oboch skupinách sa pripisuje nadmernej expresii nešpecifickej efluxnej pumpy spôsobujúcej rezistenciu proti viacerým liekom AcrAB. Znížená citlivosť *Acinetobacter baumannii* sa pripisuje nadmernej expresii efluxnej pumpy AdeABC.

Antibakteriálna aktivita v kombinácii s inými antibakteriálnymi látkami

V *in vitro* štúdiách sa zriedkavo pozoroval antagonizmus medzi tigecyklínom a inými bežne používanými triedami antibiotík.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC), ktorú stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), sú nasledovné:

Hraničné hodnoty podľa EUCAST		
Patogén	Hraničná hodnota minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) (mg/l)	
	≤S (citlivé)	>R (rezistentné)
<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 a G	≤ 0,125	> 0,125

(†)V prípade ostatných *Enterobacterales* sa aktivita tigecyklínu pohybuje od nedostatočnej u *Proteus* spp., *Morganella morganii* a *Providencia* spp. po premenlivú u ostatných druhov.

V prípade anaeróbných baktérií existujú klinické dôkazy o účinnosti pri polymikrobiálnych intraabdominálnych infekciách, ale neexistuje korelácia medzi hodnotami MIC, údajmi PK/PD a klinickým výsledkom. Preto sa neuvádza žiadna hraničná hodnota citlivosti. Je potrebné poznamenať, že distribúcia MIC pre organizmy rodov *Bacteroides* a *Clostridium* je široká a môže zahŕňať hodnoty presahujúce 2 mg/l tigecyklínu.

Dôkazy o klinickej účinnosti tigecyklínu proti enterokokom sú obmedzené. V klinických štúdiách sa však ukázalo, že polymikrobiálne intraabdominálne infekcie reagujú na liečbu tigecyklínom.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov geograficky a časovo líšiť a miestne informácie o rezistencii sú žiaduce najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať rada odborníka, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že je užitočnosť liečiva aspoň pri niektorých typoch infekcií otázná.

Patogén
Bežne citlivé kmene
<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

Gramnegatívne aeróby*Citrobacter freundii***Citrobacter koseri**Escherichia coli***Klebsiella oxytoca**Anaeróby*Clostridium perfringens*†*Peptostreptococcus* spp.†*Prevotella* spp.**Kmene, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia**Gramnegatívne aeróby*Acinetobacter baumannii**Burkholderia cepacia**Enterobacter cloacae***Klebsiella aerogenes**Klebsiella oxytoca***Klebsiella pneumoniae***Stenotrophomonas maltophilia*AnaeróbySkupina *Bacteroides fragilis*†**Organizmy s prirodzenou rezistenciou**Gramnegatívne aeróby*Morganella morganii**Proteus* spp.*Providencia* spp.*Serratia marcescens**Pseudomonas aeruginosa*

*označuje druhy, proti ktorým sa v klinických štúdiách uspokojujú preukázala aktivita.

† pozri časť 5.1, *Hraničné hodnoty vyššie*.Elektrofyzológia srdca

V randomizovanej, placebom a aktívne kontrolovanej štvorramennej skríženej dôkladnej QTc štúdiu na 46 zdravých osobách nebol zistený žiadny významný účinok jednorazovej intravenózne dávky tigeicyklínu 50 mg alebo 200 mg na QTc interval.

Pediatrická populácia

V otvorenej štúdiu s viacerými zvyšujúcimi sa dávkami sa 39 deťom vo veku 8 až 11 rokov s cIAI alebo cSSTI podával tigeicyklín (0,75, 1 alebo 1,25 mg/kg). Všetci pacienti dostávali intravenózne tigeicyklín minimálne 3 po sebe nasledujúce dni až maximálne 14 po sebe nasledujúcich dní s možnosťou prechodu na perorálne antibiotikum na 4. deň alebo po ňom.

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

Klinická liečba, mITT populácia			
	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)

Vyššie uvedené údaje o účinnosti je potrebné posudzovať s opatnosťou, pretože v tejto štúdií boli povolené súbežné užívané antibiotiká. Okrem toho treba vziať do úvahy aj malý počet pacientov.

5.2 Farmakodynamické vlastnosti

Absorpcia

Tigecyklín sa podáva intravenózne, a preto má 100 % biologickú dostupnosť.

Distribúcia

Väzba tigecyklínu na plazmatické bielkoviny *in vitro* sa pri koncentráciách pozorovaných v klinických štúdiách (0,1 až 1,0 mcg/ml) pohybuje približne od 71 % do 89 %. Farmakokinetické štúdie na zvieratách a u ľudí preukázali, že tigecyklín sa ľahko distribuuje do tkanív.

U potkanov, ktorí dostávali jednorazové alebo viacnásobné dávky ¹⁴C-tigecyklínu, sa rádioaktivita dobre distribuovala do väčšiny tkanív, pričom najvyššia celková expozícia sa pozorovala v kostnej dreni, slinných žľazách, štítnej žľaze, slezine a obličkách. U ľudí bol distribučný objem tigecyklínu v ustálenom stave v priemere 500 až 700 l (7 až 9 l/kg), čo naznačuje, že tigecyklín sa vo veľkej miere distribuuje mimo objemu plazmy a koncentruje sa do tkanív.

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

V klinických farmakologických štúdiách s použitím terapeutického dávkovacieho režimu 100 mg a následne 50 mg q12h bola C_{max} tigecyklínu v rovnovážnom stave v sére 866 ± 233 ng/ml pri 30-minútovej infúzii a 634 ± 97 ng/ml pri 60-minútovej infúzii. AUC_{0-12h} v ustálenom stave bola 2349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformácia

Odhaduje sa, že v priemere sa pred vylúčením metabolizuje menej ako 20 % tigecyklínu. U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia bol po podaní ¹⁴C-tigecyklínu nezmenený tigecyklín hlavným ¹⁴C-značeným materiálom, ktorý sa zachytil v moči a stolici, ale prítomný bol aj glukuronid, N-acetyl metabolit a tigecyklínový epimér.

Štúdie *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene naznačujú, že tigecyklín neinhibuje metabolizmus sprostredkovaný žiadnou z týchto 6 izoformami cytochrómu P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 kompetitívnou inhibíciou. Okrem toho tigecyklín nevykazoval NADPH-dependenciu pri inhibícii CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A, čo naznačuje absenciu inhibície týchto enzýmov CYP na základe mechanizmu.

Eliminácia

Výťažnosť celkovej rádioaktivity v stolici a moči po podaní ¹⁴C-tigecyklínu ukazuje, že 59 % dávky sa vylúči biliárnou/fekálnou exkréciou a 33 % sa vylúči močom. Celkovo je hlavnou cestou eliminácie tigecyklínu biliárne vylučovanie nezmeneného tigecyklínu. Glukuronidácia a vylučovanie nezmeneného tigecyklínu obličkami sú sekundárne cesty.

Celkový klírens tigecyklínu je 24 l/h po intravenóznei infúzii. Renálny klírens predstavuje približne 13 % celkového klírnsu. Tigecyklín vykazuje polyexponenciálnu elimináciu zo séra s priemerným terminálnym polčasom eliminácie po viacnásobných dávkach 42 hodín, hoci existuje vysoká interindividuálna variabilita.

Štúdie *in vitro* s použitím buniek Caco-2 ukazujú, že tigecyklín neinhibuje tok digoxínu, čo naznačuje, že tigecyklín nie je inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp). Tieto *in vitro* informácie sú v súlade s chýbajúcim účinkom tigecyklínu na klírens digoxínu, ktorý bol zaznamenaný v *in vivo* štúdií liekových interakcií opísanej vyššie (pozri časť 4.5).

Tigecyklín je substrátom P-gp na základe štúdie *in vitro* s použitím bunkovej línie s nadmernou expresiou P-gp. Potenciálny podiel transportu sprostredkovaného P-gp na dispozíciu tigecyklínu *in vivo* nie je známy. Súbežné podávanie inhibítorov P-gp (napr. ketokonazolu alebo cyklosporínu) alebo induktorov P-gp (napr. rifampicínu) by mohlo ovplyvniť farmakokinetiku tigecyklínu.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická dispozícia jednorazovej dávky tigecyklínu nebola zmenená u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Systémový klírens tigecyklínu sa však znížil o 25 % a 55 % a polčas tigecyklínu sa predĺžil o 23 % a 43 % u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B a C) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetická dispozícia jednorazovej dávky tigecyklínu nebola zmenená u pacientov s renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min, n=6). Pri ťažkej poruche funkcie obličiek bola AUC o 30 % vyššia ako u osôb s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Medzi zdravými staršími osobami a mladšími osobami sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely vo farmakokinetike (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika tigecyklínu sa skúmala v dvoch štúdiách. Do prvej štúdie boli zaradené deti vo veku 8 - 16 rokov (n=24), ktoré dostali jednorazové dávky tigecyklínu (0,5, 1 alebo 2 mg/kg, až do maximálnej dávky 50 mg, 100 mg a 150 mg, v uvedenom poradí) podané intravenózne počas 30 minút. Druhá štúdia sa uskutočnila u detí vo veku 8 až 11 rokov, ktoré dostávali viacnásobné dávky tigecyklínu (0,75; 1 alebo 1,25 mg/kg až do maximálnej dávky 50 mg) každých 12 hodín podávané intravenózne počas 30 minút. V týchto štúdiách sa nepodávala žiadna nasycovacia dávka. Farmakokinetické parametre sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Dávka normalizovaná na 1 mg/kg, priemer ± SD, C_{max} a AUC tigecyklínu u detí			
vek (roky)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
jednorazová dávka			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
viacnásobná dávka			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* jednorazová dávka AUC _{0-∞} , viacnásobná dávka AUC _{0-12h}			

Cieľová hodnota AUC_{0-12h} u dospelých po odporúčanej nasycovacej dávke 100 mg a 50 mg každých 12 hodín bola približne 2500 ng•h/ml.

Populačná PK analýza oboch štúdií identifikovala telesnú hmotnosť ako kovariát klírensu tigecyklínu u detí vo veku 8 rokov a starších. Dávkovací režim 1,2 mg/kg tigecyklínu každých 12 hodín (do maximálnej dávky 50 mg každých 12 hodín) pre deti vo veku 8 až < 12 rokov a 50 mg každých 12 hodín pre dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov by pravdepodobne viedol k expozíciám porovnateľným 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 je potrebné venovať pozornosť rýchlosti infúzie tigecyklínu u detí a dospievajúcich.

Pohlavie

Medzi mužmi a ženami neboli zistené žiadne klinicky relevantné rozdiely v klírense tigecyklínu. AUC sa odhadovala o 20 % vyššia u žien ako u mužov.

Rasa

Neboli zistené žiadne rozdiely v klírense tigecyklínu na základe rasy.

Hmotnosť

Klírens, klírens normalizovaný podľa hmotnosti a AUC sa výrazne nelíšili medzi pacientmi s rôznou telesnou hmotnosťou vrátane pacientov s hmotnosťou ≥ 125 kg. AUC bola o 24 % nižšia u pacientov s hmotnosťou ≥ 125 kg. Pre pacientov s hmotnosťou 140 kg a viac nie sú k dispozícii žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov sa pozorovali pri expozícii tigecyklínu 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 s liečivom.

Výsledky zo štúdií na zvieratách s použitím ^{14}C -označeného tigecyklínu naznačujú, že sa tigecyklín rýchlo vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov. V zhode s limitovanou perorálnou biologickou dostupnosťou 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

Arginín

Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Nasledujúce liečivá sa nemajú podávať súčasne 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

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní rekonštituovaného a zriedeného roztoku bola preukázaná počas 1 hodiny pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemali by byť dlhšie ako časy uvedené vyššie pre chemickú a fyzikálnu stabilitu pri používaní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla typu 1 so sivou chlórbutylovou gumovou zátkou typu I a vyklápacím hliníkovým viečkom.

Veľkosť balenia je desať injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na dosiahnutie koncentrácie 10 mg/ml tigeicyklínu sa má prášok rekonštituovať pridaním 5,3 ml:

- injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), alebo
- Ringerovho injekčného roztoku s laktátom.

Injekčnou liekovkou sa má jemne krúžiť, kým sa liek nerozpustí. Potom 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. sklenená fľaša).

Pre dávku 100 mg rekonštituujte dve injekčné liekovky do 100 ml intravenózneho vaku alebo inej vhodnej infúznej nádoby (napr. sklenená fľaša). Poznámka: Injekčná liekovka obsahuje 6 % prebytok. 5 ml rekonštituovaného roztoku teda zodpovedá 50 mg liečiva.

Rekonštituovaný roztok je oranžovej farby. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby.

Tigeicyklín sa má podávať intravenózne prostredníctvom vyhradenej linky alebo cez rameno trojcestného kohútika. Ak sa na sekvenčnú infúziu niekoľkých liečiv používa rovnaká intravenózna súprava, súprava sa má pred a po infúzii tigeicyklínu prepláchnuť buď injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčným roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %). Injekcia sa má podať s infúznym roztokom kompatibilným s tigeicyklínom a akýmkoľvek iným liekom 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.

Majú sa použiť iba číre roztoky bez častíc.

Pri podávaní cez rameno trojcestného kohútika sa kompatibilita tigeicyklínu zriedeného v injekčnom roztoku chloridu sodného 0,9 mg/ml (0,9 %) preukázala s nasledujúcimi liekmi alebo roztokmi na riedenie: amikacín, dobutamín, dopamínium-chlorid, gentamicín, haloperidol, Ringerov roztok s laktátom, lidokainium-chlorid, metoklopramid, morfín, norepinefrín, piperacilín/tazobaktám (s obsahom EDTA), chlorid draselný, propofol, ranitidínium-chlorid, teofylín a tobramycín.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

15/0218/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024