sp.zn. sukls52322/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tigecycline Olikla 50 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok (prášek pro infuzi).
Oranžový až oranžovočervený, lyofilizovaný koláč nebo prášek, bez viditelných známek kontaminace. Hodnota pH rekonstituovaného roztoku se pohybuje v rozmezí 4,0–6,0 a osmolalita je v rozmezí 240–320 mosm/kg v závislosti na rekonstitučním rozpouštědle.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

Přípravek Tigecycline Olikla má být podáván pouze v situacích, kdy nejsou jiná antibiotika vhodná (viz body 4.4, 4.8 a 5.1). Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se správného podávání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí
Doporučená iniciální dávka je 100 mg následovaná dávkou 50 mg podávanou každých 12 hodin po dobu 5 až 14 dní.

Děti a dospívající (ve věku od 8 do 17 let)
Děti ve věku 8 až < 12 let: 1,2 mg/kg tigecyklinu každých 12 hodin intravenózně až do maximální dávky 50 mg podávané každých 12 hodin po dobu 5 až 14 dní.

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

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

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

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

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

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů podstupujících hemodialýzu není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost tigecyklinu u dětí ve věku do 8 let nebyly stanoveny. Žádné údaje nejsou k dispozici. Tigecyklin se nemá používat u dětí ve věku do 8 let z důvodu zabarvení zubů (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání
Tigecyklin se podává pouze intravenózní infuzí po dobu 30 až 60 minut (viz body 4.4 a 6.6). Pediatrickým pacientům se má tigecyklin podávat, pokud možno, infuzí trvající déle než 60 minut (viz bod 4.4).

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti, kteří jsou hypersenzitivní na tetracyklinovou skupinu antibiotik, mohou být hypersenzitivní na tigecyklin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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

Anafylaxe

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

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

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

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

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

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

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

V klinických studiích cIAI byla nejčastějším typem infekce u pacientů léčených tigecyklinem komplikovaná apendicitida (50,3 %), následovaná dalšími diagnózami hlášenými méně často, jako jsou například komplikovaná cholecystitida (9,6 %), perforace střev (9,6 %), intraabdominální absces (8,7 %), perforace žaludečního nebo dvanáctníkového vředu (8,3 %), peritonitida (6,2 %) a komplikovaná divertikulitida (6,0 %). Z těchto pacientů mělo 77,8 % chirurgicky zjevnou peritonitidu. Počet pacientů se závažnými základními chorobami, jako jsou například pacienti s poruchami imunity, pacienti se skóre APACHE II > 15 (3,3 %) a s chirurgicky zjevnými mnohočetnými intraabdominálními abscesy (11,4 %), byl omezen. Omezené zkušenosti jsou také s léčbou pacientů se současnou bakteriemií (5,6 %). Proto se při léčení těchto pacientů doporučuje opatrnost.

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

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

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

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

Výsledky studií s tigecyklinem podávaným laboratorním potkanům prokázaly změny zbarvení kostí. U lidí může být používání tigecyklinu doprovázeno trvalým zabarvením zubů, jestliže je přípravek podáván během vývoje zubů (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

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

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

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

Před zahájením léčby tigecyklinem a pravidelně během léčby mají být kontrolovány hodnoty jaterních testů, koagulační parametry, hematologické parametry, hladiny amylázy a lipázy.

Tigecyklin se nemá podávat dětem mladším 8 let z důvodu chybějících údajů o bezpečnosti a účinnosti v této věkové skupině a proto, že používání tigecyklinu může být spojeno s trvalým zabarvením zubů (viz bod 4.8).

Informace o pomocných látkách

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 5 ml roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podávání tigecyklinu a warfarinu (jednorázově 25 mg) zdravým dobrovolníkům mělo za následek pokles clearance R-warfarinu a S-warfarinu o 40 %, resp. 23 % a zvýšení AUC o 68 %, resp. 29 %. Mechanismus této interakce není dosud objasněn. Dostupná data nesvědčí pro to, že tato interakce může mít za následek významné změny INR. Ale protože tigecyklin může prodloužit jak protrombinový čas (PT), tak aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), je nutné důkladně sledovat příslušné koagulační testy, je-li tigecyklin podáván současně s antikoagulancii (viz bod 4.4). Warfarin neovlivnil farmakokinetický profil tigecyklinu.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu
Celkový počet případů cSSTI a cIAI pacientů léčených tigecyklinem ve fázi III a IV klinických studií byl 2 393.
V klinických hodnoceních byly nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vztahovaly k léčbě,

reverzibilní nauzea (21 %) a zvracení (13 %), které obvykle nastaly časně (v 1. a 2. dni podávání léčby) a zpravidla byly mírné nebo středně závažné.

Nežádoucí účinky hlášené při podávání tigecyklinu v klinických studiích a v postmarketingovém období jsou uvedeny v tabulce níže:

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	**Velmi časté (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**	**Není známo (z dostupných údajů nelze určit)**
Infekce a infestace		sepse/septický šok, pneumonie, absces, infekce			
Poruchy krve a lymfatického systému		prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), prodloužený protrombinový čas (PT)	trombocytopenie, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr (INR)	hypofibrinogenemie	
Poruchy imunitního systému					anafylaktická/anafylaktoidní reakce* (viz body 4.3 a 4.4)
Poruchy metabolismu a výživy		hypoglykemie, hypoproteinemie			
Poruchy nervového systému		závratě			
Cévní poruchy		flebitida	tromboflebitida		
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení průjem	bolest břicha, dyspepsie, anorexie	akutní pankreatitida (viz bod 4.4)		
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) v séru a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT) v séru, hyperbilirubinemie	ikterus, poškození jater, většinou cholestatické		jaterní selhání* (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, vyrážka			závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		zhoršené hojení, reakce v místě injekce, bolest hlavy	zánět v místě injekce, bolest v místě injekce, edém v místě injekce, flebitida v místě injekce		

Vyšetření		zvýšená hladina amylázy v séru, zvýšená hladina močoviny v krvi (BUN)			
* Identifikace NÚ v postmarketingovém období					

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

Pokud je tigecyklin podáván v průběhu vývoje zubů, může vést k jejich trvalému zabarvení (viz bod 4.4).

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

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

Ve všech studiích (cSSTI a cIAI) fáze III a IV došlo k úmrtí u 2,4 % (54/2 216) pacientů léčených tigecyklinem a u 1,7 % (37/2 206) pacientů dostávajících aktivní srovnávací lék.

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

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

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

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Tigecyklin, glycylcyklinové antibiotikum, inhibuje translaci proteinu v bakteriích vazbou na ribozomální podjednotku 30S a blokuje vstup molekul aminoacyl-tRNA do A místa ribozomu. To zabrání inkorporaci aminokyselinových zbytků do prodlužujících se peptidových řetězců. Tigecyklin je všeobecně považován za bakteriostatický. Při čtyřnásobné minimální inhibiční koncentraci (MIC) tigecyklinu byl pozorován pokles o 2 log v počtu kolonií u bakterií *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli.*

Mechanismus rezistence

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

Tigecyklin je vulnerabilní vůči chromozomálně kódovaným mnohočetným lékovým efluxním pumpám u čeledi *Proteeae* a bakterie *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeny čeledi *Proteeae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. *a Morganella* spp.) jsou všeobecně méně citlivé na tigecyklin než ostatní zástupci čeledi *Enterobacterales*. Snížená citlivost v obou skupinách byla přisuzována nadměrné expresi nespecifické AcrAB mnohočetné lékové efluxní pumpy. Snížená citlivost u *Acinetobacter baumannii* byla přisuzována nadměrné expresi AdeABC efluxní pumpy.

Antibakteriální aktivita v kombinaci s jinými antibakteriálními přípravky

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

Hraniční hodnoty
Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tigecyklinu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Existují klinické důkazy o účinnosti anaerobních bakterií u polymikrobiálních intraabdominálních infekcí, ale bez korelace mezi hodnotami MIC, farmakokinetickými/ farmakodynamickými (PK/PD) údaji a klinickými výsledky. Proto není uváděna hraniční hodnota pro citlivost. Je nutné zmínit, že

distribuce MIC pro organismy rodů *Bacteroides* a *Clostridium* jsou široké a mohou obsáhnout hodnoty vyšší než 2 mg/ml tigecyklinu.

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

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může geograficky a v čase pro určitý druh měnit a je důležité získat lokální informace o rezistenci, obzvláště při léčení závažných infekcí. Odborná rada má být vyhledána podle potřeby, tj. při takové lokální prevalenci rezistence, kdy je použitelnost přípravku alespoň u některých typů infekce sporná.

Patogen
Běžně citlivé druhy
Grampozitivní aeroby *Enterococcus* spp.† *Staphylococcus aureus** *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus haemolyticus* *Streptococcus agalactiae** Skupina *Streptococcus anginosus* * (zahrnuje *S. anginosus, S. intermedius* a *S. constellatus)* *Streptococcus pyogenes** Skupina viridujících streptokoků Gramnegativní aeroby *Citrobacter freundii** *Citrobacter koseri* *Escherichia coli** Anaeroby *Clostridium perfringens†* *Peptostreptococcus* spp.*†* *Prevotella* spp.
Druhy, u kterých může způsobit problém získaná rezistence
Gramnegativní aeroby *Acinetobacter baumannii* *Burkholderia cepacia* *Enterobacter cloacae** *Klebsiella oxytoca** *Klebsiella pneumoniae** *Stenotrophomonas maltophilia* Anaeroby Skupina *Bacteroides fragilis*†
Přirozeně rezistentní organismy
Gramnegativní aeroby *Morganella morganii* *Proteus* spp. *Providencia* spp. *Serratia marcescens* *Pseudomonas aeruginosa*

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

† viz výše bod 5.1, Hraniční hodnoty

Elektrofyziologie srdce

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

Pediatrická populace

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

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

Klinická odpověď na léčbu, populace mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1.25 mg/kg
Indikace	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Celkem	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

Nejsou k dispozici žádné údaje o tom, zda tigecyklin může u člověka prostoupit hematoencefalickou bariérou.
V klinických farmakologických studiích, které používaly terapeutické dávkovací schéma 100 mg následovaných podáváním 50 mg po 12 hodinách, byla C_{max} tigecyklinu v ustáleném stavu 866 ± 233 ng/ml pro infuze trvající 30 minut a 634 ± 97 ng/ml pro infuze trvající 60 minut. $AUC_{0\text{-}12\ h}$ v ustáleném stavu byla 2 349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformace

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

Studie *in vitro* na mikrozomech lidských jater ukazují, že tigecyklin neinhibuje kompetitivní inhibicí metabolismus zprostředkovaný kteroukoli z následujících šesti izoforem cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. Také se neukázalo, že by byl tigecyklin při inhibici CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A závislý na NADPH, což svědčí o absenci mechanismu inhibice těchto CYP enzymů.

Eliminace

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

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

Výsledky studií *in vitro*, ve kterých byly použity Caco-2 buňky, ukazují, že tigecyklin neinhibuje eflux digoxinu, a naznačují tak, že tigecyklin není inhibitorem P-gp. Tato informace pocházející z výsledků studií *in vitro* je v souladu s nedostatečným účinkem tigecyklinu na clearance digoxinu zjištěným ve studii interakce léčiv *in vivo* popsané výše (viz bod 4.5).
Na základě výsledku studie *in vitro*, ve které byla použita buněčná linie s nadprodukcí P-gp, je tigecyklin substrátem P-gp. Potenciální vliv P-gp transportu na biologickou dostupnost tigecyklinu *in vivo* není znám. Současné podání inhibitorů P-gp (např. ketokonazol nebo cyklosporin) nebo induktorů P-gp (např. rifampicin) může ovlivnit farmakokinetiku tigecyklinu.

Zvláštní populace

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

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

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

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

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

Jednorázová dávka			
8–11	8	3 881 ± 6 637	4 034 ± 2 874
12–16	16	8 508 ± 11 433	7 026 ± 4 088
Vícenásobná dávka			
8–11	42	1 911 ± 3 032	2 404 ± 1 000
* jednorázová dávka $AUC_{0-\infty}$, vícenásobná dávka $AUC_{0-12\ h}$			

Cílová $AUC_{0-12\ h}$ u dospělých činila po doporučené iniciální dávce 100 mg a udržovací dávce 50 mg každých 12 hodin přibližně 2 500 ng•h/ml.

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

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

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

Rasa
Nebyly nalezeny žádné rozdíly v clearance tigecyklinu v závislosti na rase.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Výsledky ze studií na zvířatech s podáváním ^{14}C-značeného tigecyklinu ukazují, že tigecyklin je

snadno vylučován do mléka laktujících samic laboratorního potkana. Shodně s omezenou perorální biologickou dostupností tigecyklinu existuje malá nebo žádná systémová expozice tigecyklinu u kojených mláďat v důsledku expozice prostřednictvím mateřského mléka.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla pro přípravek Tigecycline Olikla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud byl k přípravě infuzního roztoku použit 0,9% injekční roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy, a pokud byl rekonstituovaný roztok okamžitě přenesen do infuzního vaku.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.
Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření, rekonstituci a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky z bezbarvého skla třídy I o objemu 5 ml opatřené šedou zátkou z brombutylové pryže, hliníkovým uzávěrem a oranžovým plastovým odtrhovacím víčkem. Přípravek Tigecycline Olikla je distribuován v krabičce s tvarovanou fólií po jedné injekční lahvičce nebo po deseti lahvičkách.

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek se rekonstituuje přidáním 5,3 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) nebo přidáním Ringerova laktátového injekčního roztoku, aby se dosáhlo koncentrace tigecyklinu 10 mg/ml.
Injekční lahvičkou se jemně krouží, dokud se léčivý přípravek nerozpustí. Potom se z injekční lahvičky odebere 5 ml rekonstituovaného roztoku a přidá se do infuzního vaku o objemu 100 ml nebo do jiné vhodné infuzní nádoby (např. skleněné láhve).

Pro podávání dávky 100 mg rekonstituujte dvě injekční lahvičky do infuzního vaku o objemu 100 ml nebo do jiné vhodné infuzní nádoby (např. skleněné láhve).
Poznámka: Injekční lahvička obsahuje přebytek 6 %. Pět ml rekonstituovaného roztoku je tedy ekvivalentem 50 mg léčivé látky. Rekonstituovaný roztok má být žlutý až oranžový; pokud tomu tak není, má být roztok zlikvidován. Parenterální přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují pevné částice a nezměnily barvu (např. na zelenou nebo černou).

Tigecyklin se podává intravenózně jednoúčelovou linkou nebo rozdvojkou. Jestliže je používána stejná intravenózní linka pro infuze několika léčivých látek následujících po sobě, má být linka před a po infuzi tigecyklinu propláchnuta buď injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Infuze má být aplikována s použitím infuzního roztoku kompatibilního s tigecyklinem a s kterýmkoli dalším léčivým přípravkem (léčivými přípravky) touto společnou linkou (viz bod 6.2).

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

Kompatibilní intravenózní roztoky zahrnují: injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) a Ringerův laktátový injekční roztok.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/347/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 12. 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 14. 1. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 1. 2025