

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tigecycline Accord 50 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 5ml injekční lahvička přípravku Tigecycline Accord obsahuje tigecyclinum 50 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku tigecyclinum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok (prášek pro infuzi).

Oranžový koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

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

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

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

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

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Superinfekce

V klinických studiích je zhoršené hojení operačních ran u pacientů s komplikovanými intraabdominálními infekcemi (cIAI) spojováno se superinfekcí. Pacient, u kterého se rozvíjí zhoršené hojení ran, 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 specifického typu přítomné(ých) infekce(i).

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. Přestože u pacientů léčených tigecyklinem může dojít k selhání jater kvůli základním chorobám nebo souběžnému podávání jiných léčivých přípravků, má být zvaženo možné přispění tigecyklinu (viz bod 4.8).

Tetracyklinová skupina antibiotik

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

Pankreatitida

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

Koagulopatie

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

Základní choroby

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

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

V klinických studiích cIAI byla nejčastějším typem infekce u pacientů léčených tigecyklinem komplikovaná apendicitida (50,3 %), následovaná dalšími diagnózami hlášenými méně často, jako 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 chirurgicky zjevnými mnohočetnými intraabdominálními abscesy (11,4 %) byl omezen. Omezené zkušenosti jsou také dostupné při léčbě pacientů se současnou bakteriemií (5,6 %). Proto se při léčení těchto pacientů doporučuje opatrnost.

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

Účinek cholestázy na farmakokinetiku 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 jakéhokoliv antibakteriálního přípravku nebo po něm 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 na laboratorních potkanech s tigecyklinem prokázaly změny zbarvení kostí. U lidí může být používání tigecyklinu doprovázeno trvalým zbarvením zubů, jestliže je používán 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 po dobu 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 se mají kontrolovat jaterní testy, koagulační parametry, hematologické parametry, hladiny amylázy a lipázy.

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

Tigecycline Accord obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 5 ml roztoku. Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mají být informováni, že tento léčivý přípravek 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, když je tigecyklin podáván současně s antikoagulancii (viz bod 4.4). Warfarin neovlivnil farmakokinetický profil tigecyklinu.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

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

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

Nežádoucí účinky hlášené u tigeckylinu v klinických studiích a v používání po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce níže:

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		sepsse/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/anafylatoxická 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	žloutenka, 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 dusíku močoviny v krvi (BUN)			
* Identifikace NÚ v období po uvedení přípravku na trh					

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)

Prerůstání necitlivých mikroorganismů, včetně mykotických (viz bod 4.4)

Skupinové účinky tetracyklinů

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Mechanismus rezistence

Tigecyklin je schopný překonat dva hlavní mechanismy rezistence na tetracyklin, ribozomální ochranu a eflux. Byla prokázána zkřížená rezistence mezi tigecyklinem a izoláty rezistentními na minocyklin u *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 *Proteae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeny čeledi *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. a *Morganella* spp.) jsou všeobecně méně citlivé na tigecyklin než ostatní členové *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 refluxní pumpy.

Antibakteriální aktivita v kombinaci s dalšími antibakteriálními přípravky

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

Hraniční hodnoty

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

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

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

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

Existují omezené důkazy o klinické účinnosti 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. Podle potřeby má být vyhledána odborná rada, když je lokální prevalence rezistence taková, že použitelnost přípravku u alespoň některých typů infekce je sporná.

Patogen
Běžně citlivé druhy
<u>Grampozitivní aeroby</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> * (zahrnuje <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> a <i>S. constellatus</i>)
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Skupina viridujících streptokoků
<u>Gramnegativní aeroby</u>
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Escherichia coli</i> *
<u>Anaeroby</u>
<i>Clostridium perfringens</i> †
<i>Peptostreptococcus</i> spp.†
<i>Prevotella</i> spp.

Druhy, u kterých může způsobit problém získaná rezistence

Gramnegativní aeroby

Acinetobacter baumannii
Burkholderia cepacia
*Enterobacter cloacae**
Klebsiella aerogenes
*Klebsiella oxytoca**
*Klebsiella pneumoniae**
Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroby

Skupina *Bacteroides fragilis*†

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 bod 5.1, *Hraniční hodnoty, výše.*

Elektrofyzologie srdce

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

Pediatrická populace

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

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

Klinická odpověď na léčbu, populace mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikace	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Celkem	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

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

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

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

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

Biotransformace

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

Studie *in vitro* na mikrozomech lidských jater ukazují, že tigecyklin neinhibuje kompetitivní inhibicí metabolismus zprostředkovaný kteroukoliv z následujících 6 izoform cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. Také se neukázalo, že by byl tigecyklin při inhibici CYP2C9, CYP2C19, CYP 2D6 a CYP3A závislý na NADPH, což svědčí o absenci mechanismu inhibice těchto CYP enzymů.

Eliminace

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

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

Výsledky studií *in vitro*, ve kterých byly použity Caco-2 buňky, ukazují, že tigecyklin neinhibuje eflux digoxinu a naznačují tak, že tigecyklin není inhibítorem P-gp. Tato informace pocházející z výsledků studií *in vitro* je v souladu s nedostatkem účinku 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 renální insuficiencí nebyla změněna farmakokinetická dispozice po jednorázové dávce tigecyklinu (clearance kreatininu <30 ml/min, n=6). U těžké poruchy funkce ledvin byla AUC o 30 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2).

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

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

Dávka normalizovaná na 1 mg/kg, průměr ± SD, C_{max} a AUC tigecyklinu u dětí			
Věk (roky)	n	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Jednorázová dávka			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Vícenásobná dávka			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* jednorázová dávka AUC _{0-∞} , vícenásobná dávka AUC _{0-12h}			

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

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

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

Pohlaví

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

Rasa

Neexistovaly žádné rozdíly v clearance tigecyklinu v závislosti na rase.

Tělesná hmotnost

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u laboratorních potkanů a psů byla pozorována lymfoidní deplece/atrofie lymfatických uzlin, sleziny a thymu, snížené počty erytrocytů, retikulocytů, leukocytů a trombocytů, ve spojení s hypocelularitou kostní dřevě, a byly pozorovány nežádoucí renální a gastrointestinální účinky při podávání tigeckylinu při expozicích 8 a 10násobku 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 zbarvení kostí, které po dvou týdnech podávání nebylo reverzibilní.

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

Výsledky ze studií na zvířatech s podáváním ^{14}C -značeného tigeckylinu ukazují, že tigeckylin je snadno vylučován do mléka laktujících samic laboratorního potkana. Shodně s omezenou perorální biologickou dostupností tigeckylinu existuje malá nebo žádná systémová expozice tigeckylinu u kojených mláďat v důsledku expozice prostřednictvím mateřského mléka.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát maltózy
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Následující léčivé látky nemají být podávány současně stejnou rozdvojkou s tigeckylinem: 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.

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 20–25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než výše uvedená doba chemické a fyzikální stability po otevření.

Naředitelný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20–25 °C a 48 hodin při teplotě 2–8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než výše uvedená doba chemické a fyzikální stability po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvičky z bezbarvého skla třídy I o objemu 10 ml opatřené šedou zátkou z brombutylové pryže a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem.

Balení obsahující jednu nebo deset injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Pro podávání dávky 100 mg rekonstruuje dvě injekční lahvičky do vaku pro intravenózní infuze o objemu 100 ml nebo do jiné vhodné infuzní nádoby (např. skleněné láhve). Poznámka: Injekční lahvička obsahuje přebytek 6 %. Pět ml rekonstituovaného roztoku je tedy ekvivalent 50 mg léčivé látky.

Rekonstituovaný roztok má být žlutý až oranžový; pokud tomu tak není, má být roztok zlikvidován. Parenterální přípravky mají být před podáváním vizuálně zkontrolovány na výskyt částic a změny barvy (např. zelená nebo černá).

Tigecklynu se podává intravenózně jednouúčelovou linkou nebo rozdvijkou. Jestliže je používána stejná intravenózní linka pro po sobě následující infuze několika léčivých látek, má být linka před a po infuzi tigecklynu 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 tigecklynem a kterýmkoliv dalším léčivým přípravkem (léčivými přípravky) prostřednictvím této společné linky (viz bod 6.2).

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1394/001 (10 injekčních lahviček)
EU/1/19/1394/002 (1 injekční lahvička)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. dubna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040, Španělsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tigecycline Accord 50 mg prášek pro infuzní roztok
tigecyclinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje tigecyclinum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Každá lahvička obsahuje monohydrát maltózy. pH je upravené kyselinou chlorovodíkovou, a je-li to nezbytné, hydroxidem sodným.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si v příbalové informaci přečtěte pokyny pro rekonstituci a naředění.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1394/001 (10 injekčních lahviček)
EU/1/19/1394/002 (1 injekční lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Tigecycline Accord 50 mg prášek pro infuzi
tigecyclinum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Tigecycline Accord 50 mg prášek pro infuzní roztok tigecyclinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás nebo Vaše dítě důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tigecycline Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tigecycline Accord používat
3. Jak se přípravek Tigecycline Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tigecycline Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tigecycline Accord a k čemu se používá

Přípravek Tigecycline Accord je antibiotikum z glycylycyklinové skupiny, které působí tak, že zastavuje růst bakterií, které vyvolávají infekce.

Lékař Vám nebo Vašemu dítěti předepsal přípravek Tigecycline Accord, protože Vy nebo Vaše dítě ve věku alespoň 8 let máte jeden z následujících typů závažných infekcí:

- komplikované infekce kůže a měkkých tkání (tkáně pod kůží) vyjma infekce diabetické nohy,
- komplikované břišní infekce.

Přípravek Tigecycline Accord se používá jen v situacích, kdy se lékař domnívá, že jiná antibiotika nejsou vhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tigecycline Accord používat

Nepoužívejte přípravek Tigecycline Accord

- Jestliže jste alergický(á) na tigecyklín nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Jestliže jste alergický(á) na tetracyklinovou skupinu antibiotik (např. minocyclín, doxycyclín atd.), mohl(a) byste být alergický(á) na tigecyklín.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tigecycline Accord se porad'te se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- pokud se Vám špatně nebo pomalu hojí rány.
- pokud před použitím přípravku Tigecycline Accord trpíte průjmem. Pokud se v průběhu léčby nebo po léčbě přípravkem Tigecycline Accord vyskytne průjem, oznamte to ihned svému lékaři. Neužívejte žádné léky na léčbu průjmu bez předchozí konzultace se svým lékařem.

- pokud máte, nebo jste v minulosti zaznamenal(a) jakékoliv nežádoucí účinky spojené s užíváním antibiotik patřících do tetracyklinové skupiny (např. citlivost kůže na sluneční záření, zbarvení vyvíjejících se zubů, zánět slinivky břišní a změnu hodnot určitých laboratorních vyšetření, která měří, jak dobře se sráží Vaše krev).
- pokud máte onemocnění jater, nebo jste jej prodělal(a) v minulosti. V závislosti na funkčním stavu Vašich jater může lékař snížit dávku, aby zabránil možným nežádoucím účinkům.
- pokud máte zablokované žlučové cesty (cholestáza).
- pokud trpíte poruchou srážlivosti krve nebo se léčíte pomocí antikoagulačních léčiv, protože takové léčivo může ovlivňovat srážlivost krve.

Během léčby přípravkem Tigecycline Accord:

- Oznamte neprodleně svému lékaři, pokud dojde k vývoji příznaků alergické reakce.
- Oznamte neprodleně svému lékaři, pokud dojde k vývoji silných bolestí břicha, pocitu na zvracení a zvracení. Mohou to být příznaky akutního zánětu slinivky břišní (pankreatitida).
- Při určitých závažných infekcích může lékař uvažovat o podávání přípravku Tigecycline Accord v kombinaci s dalšími antibiotiky.
- Lékař Vás bude pečlivě sledovat kvůli možnému rozvoji jakékoli jiné bakteriální infekce. Pokud se u Vás jiná bakteriální infekce rozvine, lékař Vám může předepsat jiné antibiotikum vhodné pro léčbu dané infekce.
- Zatímco antibiotika včetně přípravku Tigecycline Accord bojují proti určitým bakteriím, jiné bakterie a plísně mohou dále pokračovat v růstu. To se nazývá přerůstání (bakterií či plísní). Lékař Vás bude sledovat pro jakékoliv možné infekce a bude Vás léčit, pokud to bude zapotřebí.

Děti

Přípravek Tigecycline Accord se nemá podávat dětem mladším 8 let z důvodu chybějících údajů o bezpečnosti a účinnosti v této věkové skupině a proto, že může způsobit trvalé poškození zubů, jako je zbarvení vyvíjejících se zubů.

Další léčivé přípravky a přípravek Tigecycline Accord

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Tigecycline Accord může prodloužit hodnoty určitých vyšetření, která měří, jak dobře se sráží Vaše krev. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, jestliže užíváte léky, které zabraňují nadměrnému srážení krve (nazývané antikoagulancia). Pokud tomu tak je, bude Vás lékař pečlivě sledovat.

Přípravek Tigecycline Accord může interferovat s kontraceptivy (antikoncepčními tabletami). Porad'te se se svým lékařem o potřebě podání přídatného typu antikoncepce po dobu používání přípravku Tigecycline Accord.

Přípravek Tigecycline Accord může zvýšit účinek léků používaných k potlačení činnosti imunitního systému (jako jsou takrolimus nebo cyklosporin). Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud užíváte tyto léky, aby Vás mohl důkladně sledovat.

Těhotenství a kojení

Přípravek Tigecycline Accord může způsobit poškození plodu. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Není známo, zda tigecklin přechází do mateřského mléka u člověka. Porad'te se se svým lékařem předtím, než budete kojit své dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Tigecycline Accord může vyvolat nežádoucí účinky, jako jsou například závratě. To může zhoršit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Tigecycline Accord obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Tigecycline Accord používá

Přípravek Tigecycline Accord Vám bude podáván Vaším lékařem nebo zdravotní sestrou.

Doporučená dávka u dospělých je 100 mg podaných na začátku, následovaných dávkou 50 mg každých 12 hodin. Tato dávka je Vám podávána intravenózně (přímo do krevního oběhu) po dobu 30-60 minut.

Doporučená dávka u dětí ve věku 8 až < 12 let je 1,2 mg/kg podávaných každých 12 hodin intravenózně až do maximální dávky 50 mg každých 12 hodin.

Doporučená dávka u dospívajících ve věku 12 až < 18 let je 50 mg podávaných každých 12 hodin.

Léčba většinou trvá po dobu 5-14 dní. Lékař rozhodne, jak dlouhou léčbu potřebujete.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Tigecycline Accord, než jste měl(a)

Jestliže se obáváte, že jste možná dostal(a) příliš mnoho přípravku Tigecycline Accord, řekněte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Tigecycline Accord

Jestliže se obáváte, že jste možná vynechal(a) dávku, řekněte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pseudomembranózní kolitida se může objevit při podávání většiny antibiotik včetně přípravku Tigecycline Accord. Ta sestává z těžkých přetrvávajících nebo krvavých průjmů spojených s bolestí břicha nebo horečkou, které mohou být známkou závažného zánětu střev. Ten se může objevit během Vaší léčby nebo po ní.

Velmi časté nežádoucí účinky jsou (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- Pocit na zvracení, zvracení, průjem

Časté nežádoucí účinky jsou (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- Absces (hromadění hnisu), infekce
- Laboratorní vyšetření ukazující sníženou schopnost tvořit krevní sraženiny
- Závratě
- Podráždění žíly podáním injekce, včetně bolesti, zánětu, otoku a sraženiny
- Bolest břicha, dyspepsie (bolest břicha a porucha trávení), anorexie (nechutenství)
- Zvýšení hladin jaterních enzymů, hyperbillirubinémie (nadbytek žlučového barviva v krvi)
- Svědění, vyrážka

- Horší nebo pomalé hojení ran
- Bolest hlavy
- Zvýšení amylázy, což je enzym nacházející se ve slinných žlázách a slinivce, zvýšení dusíku močoviny v krvi (BUN).
- Pneumonie (zápal plic)
- Nízká hladina krevního cukru
- Sepse (závažná infekce těla a krevního oběhu)/septický šok (závažný zdravotní stav, který může vést k mnohočetnému selhání orgánů a k úmrtí v důsledku sepse)
- Reakce v místě vpichu injekce (bolest, zarudnutí, zánět)
- Nízké hladiny bílkovin v krvi

Méně časté nežádoucí účinky jsou (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- Akutní pankreatitida (zánět slinivky, který se může projevit silnou bolestí břicha, pocitem na zvracení a zvracením)
- Žloutenka (žluté zbarvení kůže), zánět jater
- Nízké hladiny krevních destiček v krvi (což může vést ke zvýšené krvácivosti a vzniku podlitin/hematomů)

Vzácné nežádoucí účinky jsou (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů):

Nízké hladiny fibrinogenu v krvi (bílkovina, která se podílí na srážení krve)

Neznámé nežádoucí účinky jsou (z dostupných údajů nelze četnost určit):

- Anafylaxe/anafylaktické reakce (mohou se pohybovat v rozsahu od mírných až k závažným, zahrnujícím náhlou generalizovanou alergickou reakci, která může vést k život ohrožujícímu šoku [např. problémy s dýcháním, prudké snížení krevního tlaku, rychlý tep])
- Selhání jater
- Kožní vyrážka, která může vést k závažné tvorbě puchýřů a k olupování kůže (Stevensův-Johnsonův syndrom)
-

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tigecycline Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávání po přípravě

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 20–25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než výše uvedená doba chemické a fyzikální stability po otevření.

Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20–25 °C a 48 hodin při teplotě 2–8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než výše uvedená doba chemické a fyzikální stability po otevření.

Roztok přípravku Tigecycline Accord má být po rozpuštění žlutý až oranžový; pokud tomu tak není, musí být roztok zlikvidován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tigecycline Accord obsahuje

Léčivou látkou je tigecyclinum. Jedna injekční lahvička obsahuje tigecyclinum 50 mg.

Pomocnými látkami jsou monohydrát maltózy, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Jak přípravek Tigecycline Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tigecycline Accord je dodáván jako prášek pro infuzní roztok v injekční lahvičce a před naředěním vypadá jako oranžový prášek nebo koláč. Tyto injekční lahvičky jsou distribuovány do nemocnice v baleních obsahujících jednu injekční lahvičku nebo deset injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Prášek se má smísit v injekční lahvičce s malým množstvím roztoku. Injekční lahvičkou se má jemně kroužit, dokud se lék nerozpustí. Potom má být roztok ihned odebrán z injekční lahvičky a přidán do vaku pro intravenózní infuze o objemu 100 ml nebo do jiné vhodné infuzní nádoby v nemocnici.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Španělsko

Výrobci:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice
Polsko

nebo

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Španělsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití přípravku a zacházení s ním (viz také bod 3. Jak se přípravek Tigecycline Accord používá v této příbalové informaci)

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

Pro podávání dávky 100 mg rekonstruuje dvě injekční lahvičky do vaku pro intravenózní infuze o objemu 100 ml nebo do jiné vhodné infuzní nádoby (např. skleněné láhve).

Poznámka: Injekční lahvička obsahuje přebytek 6 %. Pět ml rekonstituovaného roztoku je tedy ekvivalent 50 mg léčivé látky. Rekonstituovaný roztok má být žlutý až oranžový; pokud tomu tak není, má být roztok zlikvidován. Parenterální přípravky mají být před podáváním vizuálně zkontrolovány na výskyt částic a změny barvy (např. zelená nebo černá).

Tigecyklin má být podáván intravenózně jednoúčelovou linkou, nebo rozdvojkou. Jestliže je používána stejná intravenózní linka pro po sobě následující infuze několika léčivých látek, má být linka před a po infuzi tigecyklinu propláchnuta buď 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 roztoku pro infuze kompatibilním s tigecyklinem a kterýmkoliv dalším léčivým přípravkem (léčivými přípravky) prostřednictvím této společné linky.

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, noradrenalin, piperacilin/tazobaktam (s EDTA), chlorid draselný, propofol, ranitidin-hydrochlorid, theofylin a tobramycin.

Přípravek Tigecycline Accord se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, k jejichž kompatibilitě nejsou dostupné údaje.

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 20–25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než výše uvedená doba chemické a fyzikální stability po otevření.

Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20–25 °C a 48 hodin při teplotě 2–8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než výše uvedená doba chemické a fyzikální stability po otevření.

Pouze pro jednorázové použití, všechnen nepoužitý roztok musí být zlikvidován.