

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tigecycline Solinea, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg tygecykliny.

1 ml roztworu po rozpuszczeniu zawiera 10 mg tygecykliny.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Liofilizowany proszek lub krążek w kolorze pomarańczowym do pomarańczowoczerwonego nie zawierający widocznych zanieczyszczeń.

Wartość pH sporządzonego roztworu wynosi od 4,0 do 6,0, a osmolalność od 240 do 320 mOsm/kg, w zależności od użytego rozpuszczalnika.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tygecyklina jest wskazana do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.4.i 5.1):

- powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. *complicated skin and soft tissue infections, cSSTI*), za wyjątkiem zakażeń stopy cukrzycowej (patrz punkt 4.4),
- powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (ang. *complicated intra-abdominal infections, cIAI*).

Tygecyklinę należy stosować jedynie w przypadkach, gdy zastosowanie innych antybiotyków nie jest właściwe (patrz punkty 4.4., 4.8 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecaną dawką dla osób dorosłych jest dawka początkowa 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin przez 5 do 14 dni.

Czas trwania leczenia ustala się w zależności od ciężkości zakażenia, lokalizacji zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie.

Dzieci i młodzież (w wieku od 8 do 17 lat)

Tygecyklinę można podawać jedynie pacjentom w wieku od 8 lat, po konsultacji z lekarzem dysponującym odpowiednim doświadczeniem w leczeniu chorób zakaźnych.

Dzieci w wieku od 8 do <12 lat:

Zalecana dawka to 1,2 mg/kg tygecykliny dożylnie co 12 godzin, a maksymalna dawka to 50 mg co 12 godzin, przez 5 do 14 dni.

Młodzież w wieku od 12 do <18 lat:

Zalecana dawka to 50 mg tygecykliny co 12 godzin, przez 5 do 14 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu lekkim do umiarkowanego (stopień A i B w skali Childa-Pugha) nie ma konieczności modyfikacji dawki.

U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) należy zmniejszyć dawkę tygecykliny o 50%. Po podaniu dawki nasycającej 100 mg, dawkę dla dorosłych należy zmniejszyć do 25 mg co 12 godzin. Podczas leczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) należy zachować ostrożność i monitorować odpowiedź na leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ani u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tygecykliny u dzieci w wieku poniżej 8 lat. Brak dostępnych danych. Ze względu na ryzyko przebarwienia zębów, nie należy stosować tygecykliny u dzieci w wieku poniżej 8 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Sposób podawania:

Tygecyklina jest przeznaczona wyłącznie do podawania we wlewie dożylnym trwającym 30 do 60 minut (patrz punkty 4.4 i 6.6). U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny we wlewie wynosi 60 minut. (patrz punkt 4.4).

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci, u których rozpoznano nadwrażliwość na antybiotyki z grupy tetracyklin, mogą mieć również nadwrażliwość na tygecyklinę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach klinicznych dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft tissue infections, cSSTI), powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (ang. complicated intra-abdominal infections, cIAI), zakażeń stopy cukrzycowej, wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc oraz patogenów opornych na leczenie wykazały liczbowo wyższy współczynnik śmiertelności wśród pacjentów leczonych z wykorzystaniem proszku do sporządzania roztworu do

infuzji zawierającego 50 mg tygecykliny w stosunku do porównywanych grup terapeutycznych. Przyczyny takich wyników pozostają niewyjaśnione, nie można jednak wykluczyć mniejszej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa stosowania tygecykliny niż badanych leków porównawczych.

Nadkażenia

W badaniach klinicznych u pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi (ang. complicated intra-abdominal infections, cIAI), obserwowano zaburzone gojenie rany pooperacyjnej związane z nadkażeniami. Należy monitorować pacjentów, u których proces gojenia jest zaburzony, w celu wykrycia nadkażenia (patrz punkt 4.8).

Wyniki leczenia pacjentów, u których rozwinęło się nadkażenie, zwłaszcza szpitalne zapalenie płuc, są gorsze. Należy ściśle monitorować pacjentów w kierunku rozwoju nadkażeń. Jeżeli po rozpoczęciu leczenia tygecykliną okaże się, że u pacjenta występuje inne ognisko zakażenia niż powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft tissue infections, cSSTI), i zakażenie wewnątrzbrzuszne (ang. complicated intra-abdominal infections, cIAI), należy rozważyć rozpoczęcie alternatywnej terapii przeciwbakteryjnej o wykazanej skuteczności w leczeniu specyficznego typu występującego zakażenia i (lub) zakażeń.

Anafilaksja

Podczas stosowania tygecykliny zgłaszano reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, które mogą zagrażać życiu (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Niewydolność wątroby

U pacjentów otrzymujących tygecyklinę notowano przypadki uszkodzenia wątroby, przeważnie spowodowane zastojem żółci, w tym przypadki niewydolności wątroby prowadzące do zgonu. Chociaż niewydolność wątroby u niektórych pacjentów leczonych tygecykliną może być spowodowana chorobą podstawową lub równolegle stosowanymi innymi produktami leczniczymi, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ tygecykliny (patrz punkt 4.8).

Antybiotyki z grupy tetracyklin

Antybiotyki z grupy glicylocyklin charakteryzują się podobną budową chemiczną do antybiotyków z grupy tetracyklin. Działania niepożądane tygecykliny oraz antybiotyków z grupy tetracyklin mogą być zbliżone. Mogą one obejmować nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadzi do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego (BUN), azotemii, kwasicy oraz hiperfosfatemii (patrz punkt 4.8).

Zapalenie trzustki

W związku z leczeniem tygecykliną występowało (częstość: niezbyt często) ostre zapalenie trzustki, niekiedy ciężkie (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących tygecyklinę, u których wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, wskazujących na ostre zapalenie trzustki, należy rozważyć rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki. Większość z zaobserwowanych przypadków wystąpiła po przynajmniej jednym tygodniu leczenia. Zgłaszane przypadki dotyczyły pacjentów bez znanych czynników ryzyka zapalenia trzustki. Zazwyczaj po przerwaniu leczenia tygecykliną następowała poprawa. Należy rozważyć przerwanie leczenia tygecykliną, jeśli występuje podejrzenie zapalenia trzustki.

Choroby podstawowe

Doświadczenia dotyczące leczenia tygecykliną pacjentów z zakażeniami i ciężkimi chorobami podstawowymi są ograniczone.

W badaniach klinicznych dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft tissue infections, cSSTI), do najczęściej obserwowanych zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało zapalenie tkanki podskórnej (58,6%) i duże ropnie (24,9%). Do badań nie zakwalifikowano pacjentów z ciężką chorobą podstawową, np. chorobą powodującą

osłabienie odporności, pacjentów z zakażonymi owrzodzeniami odleżynowymi lub pacjentów z zakażeniami wymagającymi leczenia dłuższego niż 14 dni (np. z martwiczym zapaleniem powięzi). Do badań zakwalifikowano jedynie ograniczoną liczbę pacjentów z dodatkowymi czynnikami obciążającymi, takimi jak cukrzyca (25,8%), choroba naczyń obwodowych (10,4%), nadużywanie dożylnych substancji psychoaktywnych (4,0%) oraz zakażenie HIV (1,2%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriami (3,4%) są również ograniczone. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. W dużym badaniu z udziałem pacjentów z zakażeniem stopy cukrzycowej stwierdzono mniejszą skuteczność tygecykliny w porównaniu do leku porównawczego. Dlatego nie zaleca się stosowania tygecykliny w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.1).

W badaniach klinicznych dotyczących powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (cIAI), do najczęściej obserwowanych zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego (50,3%) oraz – rzadziej – powikłane zapalenie pęcherzyka żółciowego (9,6%), perforacja jelita (9,6%), ropień wewnątrzbrzuszny (8,7%), perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy (8,3%), zapalenie otrzewnej (6,2%) i powikłane zapalenie uchyłków jelit (6,0%) 77,8% spośród tych pacjentów wymagało interwencji chirurgicznej z powodu zapalenia otrzewnej. Do badań zakwalifikowano niewielką liczbę pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi, takimi jak osłabienie odporności, pacjentów z wynikiem >15 w skali APACHE II (3,3%) lub pacjentów z mnogimi ropniami wewnątrzbrzuszными, u których konieczne jest leczenie chirurgiczne (11,4%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriami (5,6 %) są również ograniczone, zatem należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów.

Należy rozważyć zastosowanie skojarzonej terapii przeciwbakteryjnej w przypadku podawania tygecykliny pacjentom w ciężkim stanie, u których doszło do powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych na skutek jawnej klinicznie perforacji ściany jelita lub pacjentom z rozwijającą się posocznicą lub wstrząsem septycznym (patrz punkt 4.8).

Nie ustalono odpowiednio wpływu zastojów żółci na farmakokinetykę tygecykliny. Tygecyklina jest wydalana w około 50% z żółcią, zatem należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów z zastojem żółci.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie tygecyklinę i leki przeciwzakrzepowe należy kontrolować czas protrombinowy lub inny właściwy parametr krzepliwości krwi (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania prawie każdego produktu przeciwbakteryjnego zgłaszano przypadki wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu. Rozpoznanie to należy zatem wziąć pod uwagę u pacjentów z biegunką występującą w trakcie leczenia jakimkolwiek produktem przeciwbakteryjnym lub po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Stosowanie tygecykliny może prowadzić do nadmiernego namnażania się mikroorganizmów opornych na ten antybiotyk, w tym grzybów. W trakcie leczenia należy uważnie monitorować stan pacjentów (patrz punkt 4.8).

W badaniach na szczurach z zastosowaniem tygecykliny wykazano przebarwienie kości. Stosowanie tygecykliny u ludzi w okresie rozwoju zębów może być związane z ich trwałym przebarwieniem (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem tygecykliny w leczeniu zakażeń u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dlatego też stosowanie tygecykliny u dzieci należy ograniczyć do sytuacji klinicznych, w których nie jest dostępne alternatywne leczenie przeciwbakteryjne.

Nudności i wymioty należą do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). Należy zwrócić uwagę na ryzyko odwodnienia. U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny we wlewie wynosi 60 minut.

Ból brzucha jest często zgłaszany u dzieci, podobnie jak u dorosłych. Może on wskazywać na zapalenie trzustki. Jeśli rozwinie się zapalenie trzustki, należy przerwać leczenie tygecykliną.

Przed rozpoczęciem leczenia tygecykliną oraz regularnie w trakcie leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby oraz oznaczać parametry krzepnięcia, parametry hematologiczne oraz aktywność amylazy i lipazy.

Nie należy stosować tygecykliny u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej oraz z uwagi na to, że tygecyklina może powodować trwałe przebarwienie zębów (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u pacjentów dorosłych.

Jednoczesne podawanie tygecykliny i warfaryny (w jednorazowej dawce 25 mg) zdrowym ochotnikom prowadziło do zmniejszenia klirensu R-warfaryny i S-warfaryny odpowiednio o 40% i 23% oraz zwiększenia pola pod krzywą AUC odpowiednio o 68% i 29%. Mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze wyjaśniony. Z dostępnych danych nie wynika, że ta interakcja może powodować znaczące zmiany wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalized ratio*, INR). Tygecyklina może jednak powodować wydłużenie czasu protrombinowego (ang. *prothrombin time*, PT) oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*, aPTT), dlatego u pacjentów otrzymujących jednocześnie tygecyklinę i leki przeciwzakrzepowe należy ściśle monitorować wyniki stosownych testów krzepliwości krwi (patrz punkt 4.4). Warfaryna nie wykazywała wpływu na profil farmakokinetyczny tygecykliny. Ponieważ tygecyklina nie podlega intensywnym przemianom metabolicznym, uważa się, że substancje czynne hamujące lub indukujące aktywność izoenzymów CYP-450 nie wpływają na jej klirens. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że tygecyklina nie jest współzawodniczącym ani nieodwracalnym inhibitorem enzymów CYP-450 (patrz punkt 5.2).

Tygecyklina podawana zdrowym ochotnikom w zalecanych dawkach nie wpływała na szybkość i stopień wchłaniania oraz klirens digoksyny (0,5 mg, a następnie 0,25 mg na dobę). Digoksyna nie wykazywała wpływu na profil farmakokinetyczny tygecykliny. W związku z tym nie ma konieczności modyfikacji dawkowania podczas jednoczesnego stosowania tygecykliny i digoksyny.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono antagonizmu pomiędzy tygecykliną a innymi powszechnie stosowanymi grupami antybiotyków.

Jednoczesne stosowanie antybiotyków i doustnych środków antykoncepcyjnych może zmniejszać skuteczność ich działania antykoncepcyjnego.

Z badania *in vitro* wynika, że tygecyklina jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (np. ketokonazolu lub cyklosporyny) lub induktorów P-gp (np. ryfampicyny) może mieć wpływ na farmakokinetykę tygecykliny (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie istnieją dane lub istnieje ograniczona ilość danych dotyczących stosowania tygecykliny u kobiet w

ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ tygecykliny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Podobnie jak antybiotyki z grupy tetracyklin, tygecyklina może powodować trwałe uszkodzenie zębów (przebarwienie i uszkodzenie szkliwa) oraz opóźnienie procesu kostnienia u płodów narażonych na działanie *in utero* w drugiej połowie ciąży, a także u dzieci w wieku poniżej 8 lat, ze względu na odkładanie się antybiotyku w tkankach o szybkim cyklu metabolicznym wapnia oraz tworzenie kompleksów chelatowych z wapniem (patrz punkt 4.4) Tygecykliny nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie wymaga tego stan kliniczny pacjentki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tygecyklina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tygecykliny i (lub) jej metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać (albo nie podejmować) leczenie tygecykliną, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

Płodność

Na podstawie analizy pola pod krzywą stężenia w czasie (AUC) nie stwierdzono wpływu tygecykliny na skuteczność krycia ani na płodność szczurów po zastosowaniu w dawkach 4,7-krotnie większych niż dawka dobową stosowana u ludzi. Na podstawie analizy AUC u samic szczura nie stwierdzono wpływu produktu na jajniki ani na cykl płodności po zastosowaniu w dawkach 4,7-krotnie większych niż dawka dobową stosowana u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych III i IV fazy uczestniczyło łącznie 2 393 pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich i powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi, których leczono tygecykliną.

W badaniach klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem tym produktem leczniczym były: przemijające nudności (21%) i wymioty (13%), na ogół o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, które zwykle występowały we wczesnej fazie leczenia (1.- 2 dniu leczenia).

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tygecykliny, które zaobserwowano podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często od ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100	Częstość nieznana (nie może być określona)
---------------------------------	-------------------------	------------------------------	--	---

				na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia		Posocznica / wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ropień, zakażenia		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), wydłużenie czasu protrombinowego (PT)	Trombocytopenia, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)	Hipofibrynogenemia
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja / reakcje anafilaktoidalne* (patrz punkt 4.3 i 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoglikemia, hipoproteinemia		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy		
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył	Zakrzepowe zapalenie żył	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka	Ból brzucha, niestrawność, jadłowstręt	Ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (ALAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	Żółtaczka, uszkodzenie wątroby, przeważnie z zastojem	żółci* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka		Ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia gojenia się ran, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy	Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żył w miejscu	

			wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności amylazy w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN)		
*Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu do obrotu				

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania charakterystyczne dla antybiotyków:

rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4);

nadmierne namnażanie się organizmów niewrażliwych, w tym grzybów (patrz punkt 4.4)

Działania charakterystyczne dla tetracyklin:

Antybiotyki z grupy glicylocyklin charakteryzują się podobną budową chemiczną do antybiotyków tetracyklinowych. Działania niepożądane antybiotyków z grupy tetracyklin mogą obejmować nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadzi do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego we krwi, azotemii, kwasicy oraz hiperfosfatemii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie tygecykliny w okresie rozwoju zębów może być związane z ich trwałym przebarwieniem (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych III i IV fazy dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich i powikłanych zakażeń wewnętrznych ciężkie działania niepożądane związane z zakażeniem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych tygecykliną (7,1%) niż w grupach kontrolnych, którym podawano lek porównawczy (5,3%). Stwierdzono znaczącą różnicę w częstości występowania posocznicy i wstrząsu septycznego u pacjentów leczonych tygecykliną (2,2%) w porównaniu grupą, której podawano lek porównawczy (1,1%).

Zaburzenia aktywności AspAT i AlAT u pacjentów leczonych tygecykliną zgłaszano w okresie po leczeniu częściej niż u pacjentów otrzymujących lek porównawczy, u których z kolei zaburzenia te obserwowano częściej podczas leczenia.

We wszystkich badaniach III i IV fazy dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich i powikłanych zakażeń wewnętrznych zgon nastąpił u 2,4% (54/2216) pacjentów otrzymujących tygecyklinę i u 1,7% (37/2206) pacjentów, którym podawano leki porównawcze.

Dzieci i młodzież

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z dwóch badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2). W badaniach tych nie zaobserwowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych związanych z tygecykliną.

W otwartym badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem coraz większych, pojedynczych dawek tygecykliny oceniano bezpieczeństwo stosowania tego produktu u 25 dzieci w wieku od 8 do 16 lat, u których niedawno wyleczono zakażenie. Profil działań niepożądanych tygecykliny w tej grupie dzieci

był zasadniczo zgodny z obserwowanym u dorosłych pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania tygecykliny oceniano również w otwartym badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem coraz większych, wielokrotnych dawek leku u 58 dzieci w wieku od 8 do 11 lat z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich (n=15), z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi (n=24) lub pozaszpitalnym zapaleniem płuc (n=19). Profil działań niepożądanych u tych 58 pacjentów był zasadniczo zgodny z obserwowanym u dorosłych, z wyjątkiem nudności (48,3%), wymiotów (46,6%) i zwiększonej aktywności lipazy w surowicy (6,9%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to stałe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

tel. +48 22 49-21-301,

fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak szczegółowych informacji dotyczących leczenia w przypadku przedawkowania. Po dożylnym podaniu tygecykliny w pojedynczej dawce 300 mg w ciągu 60 minut u zdrowych ochotników stwierdzono zwiększenie częstości występowania nudności i wymiotów. Tygecyklina nie jest usuwana w znaczących ilościach podczas hemodializy

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, tetracykliny, kod ATC: J01AA12.

Mechanizm działania

Tygecyklina, należąca do grupy antybiotyków glicylocyklinowych, hamuje proces translacji białek w komórkach bakterii poprzez wiązanie się z podjednostką 30S rybosomu i blokowanie przyłączania cząsteczek aminoacylo-tRNA do miejsca A rybosomu. Zapobiega to wbudowywaniu reszt aminokwasowych podczas procesu wydłużania łańcuchów peptydowych.

Tygecyklina jest zaliczana do substancji o działaniu bakteriostatycznym. Podczas stosowania tygecykliny w stężeniu 4-krotnie przekraczającym najmniejsze stężenie hamujące (ang. *Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) obserwowano 2-krotne (w skali logarytmicznej) zmniejszenie liczebności kolonii *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

Mechanizm oporności

Tygecyklina jest w stanie pokonać dwa główne mechanizmy oporności na tetracykliny – ochrony rybosomu i pompy usuwającej antybiotyk z komórki bakteryjnej. Jednakże u opornych na minocyklinę wyizolowanych szczepów *Enterobacteriaceae* wykazano występowanie oporności

krzyżowej z tygecykliną, wywołanej działaniem pomp usuwających lek z komórki i warunkujących wielolekooporność (ang. *multi drug resistance*, MDDR). Pomiędzy tygecykliną i większością grup antybiotyków nie występuje oporność krzyżowa związana z miejscem docelowego działania antybiotyku.

Tygecyklina jest podatna na kodowane chromosomalnie, wielolekowe pompy usuwające produkt z komórki u bakterii z rodziny *Proteaceae* i u *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeny z rodziny *Proteaceae* (*Proteus spp.*, *Providencia spp.* i *Morganella spp.*) na ogół wykazują mniejszą wrażliwość na działanie tygecykliny niż inni przedstawiciele *Enterobacteriaceae*. Obniżenie wrażliwości w obu grupach przypisuje się nadekspresji niespecyficznej wielolekowej pompy AcrAB. Zmniejszenie wrażliwości *Acinetobacter baumannii* przypisuje się nadekspresji pompy AdeABC.

Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono wartości graniczne najmniejszego stężenia hamującego (ang. *minimum inhibitory concentration*, MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST):

Staphylococcus spp. W $\leq 0,5$ mg/l i O $> 0,5$ mg/l

Streptococcus spp. Inne niż *S. pneumoniae* W $\leq 0,25$ mg/l i O $> 0,5$ mg/l

Enterococcus spp. W $\leq 0,25$ mg/l i O $> 0,5$ mg/l

Enterobacteriaceae W $\leq 1(^{\wedge})$ mg/l i O > 2 mg/l

($\wedge$) W warunkach *in vitro* tygecyklina wykazuje słabsze działanie na *Proteus*, *Providencia* i *Morganella spp.*

Istnieją dowody kliniczne potwierdzające skuteczność tygecykliny przeciwko bakteriom beztlenowym wywołującym mieszane zakażenia wewnątrzbrzuszne, jednak nie ustalono korelacji pomiędzy wartościami MIC, danymi farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi oraz przebiegiem klinicznym. Dlatego nie podano granicznych wartości wrażliwości. Należy pamiętać, że zakres wartości MIC tygecykliny dla drobnoustrojów należących do rodzajów *Bacteroides* oraz *Clostridium* jest szeroki i wartości te mogą przekraczać 2 mg/l.

Istnieją ograniczone dowody na skuteczność kliniczną tygecykliny wobec enterokoków., jednak w badaniach klinicznych wykazano odpowiedź na leczenie tygecykliną wewnątrzbrzusznych zakażeń florą mieszaną.

Wrażliwość

Rozkład nabytej oporności wśród poszczególnych gatunków drobnoustrojów może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i czasu, dlatego konieczne jest uwzględnienie lokalnych danych na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli, ze względu na występujący lokalnie rozkład oporności, zastosowanie produktu w co najmniej kilku typach zakażeń budzi wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Drobnoustroje
Gatunki bakterii zwykle wykazujące wrażliwość
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Enterococcus spp.</i> †
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
Grupa <i>Streptococcus anginosus</i> * (w tym <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> i <i>S. constellatus</i>)

*Streptococcus pyogenes**
Paciorkowce grupy *viridans*

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Citrobacter freundii**
Citrobacter koseri
*Escherichia coli**
*Klebsiella oxytoca**

Bakterie beztlenowe

Clostridium perfringens†
Peptostreptococcus spp.†
Prevotella spp.

Gatunki bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Burkholderia cepacia
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Klebsiella pneumoniae**
Morganella morganii
Proteus spp.
Providencia spp.

Drobnoustroje

Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Bakterie beztlenowe

Grupa *Bacteroides fragilis*†

Organizmy wykazujące oporność naturalną

Tlenowe bakterie Gram-ujemne
Pseudomonas aeruginosa

* Oznacza gatunki, w przypadku których w badaniach klinicznych wykazano zadowalającą skuteczność produktu.

† Patrz powyżej punkt 5.1 „Wartości graniczne”.

Elektrofizjologia serca

W badaniu z randomizacją, z czterema grupami i grupą kontrolną przyjmującą placebo i aktywny produkt, prowadzonym w układzie naprzemiennym, mającym na celu dokładną analizę odstępu QTc, w którym brało udział 46 zdrowych uczestników, nie stwierdzono istotnego wpływu tygecykliny na długość odstępu QTc po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 50 lub 200 mg.

Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu z zastosowaniem coraz większych, wielokrotnych dawek tygecykliny (0,75; 1 lub 1,25 mg/kg mc.) lek ten podawano 39 dzieciom w wieku od 8 do 11 lat z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi lub powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich. Wszyscy pacjenci otrzymywali tygecyklinę dożylnie przez minimum 3 kolejne dni, a maksymalnie przez 14 kolejnych dni. Możliwa była zmiana stosowanego leczenia na antybiotyk doustny, począwszy od dnia 4. Wyleczenie kliniczne oceniano po upływie 10 – 21 dni od podania ostatniej dawki produktu. Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (*ang. modified intent-to-treat, mITT*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyleczenie kliniczne, populacja mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Wskazanie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Razem	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

Do powyższych danych dotyczących skuteczności należy podchodzić z ograniczonym zaufaniem, ponieważ w tym badaniu dozwolone było jednoczesne stosowanie innych antybiotyków. Ponadto należy również wziąć pod uwagę małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tygecyklina jest podawana dożylnie, dlatego jej biodostępność wynosi 100%.

Dystrybucja

W zakresie stężeń obserwowanych podczas badań klinicznych (0,1-1,0 µg/ml) tygecyklina w warunkach *in vitro* wiąże się z białkami osocza w około 71% do 89%. W badaniach farmakokinetycznych prowadzonych na zwierzętach i z udziałem ludzi wykazano dobrą dystrybucję tkankową tygecykliny.

U szczurów, którym podawano pojedyncze lub wielokrotne dawki tygecykliny znakowanej izotopem ¹⁴C, stwierdzono dobrą dystrybucję radioaktywności do większości tkanek, przy czym największą całkowitą ekspozycję obserwowano w szpiku kostnym, śliniankach, tarczycy, śledzionie i nerkach. U ludzi objętość dystrybucji tygecykliny w stanie stacjonarnym wynosiła średnio od 500 do 700 l (7 do 9 l/kg), co oznacza, że dystrybucja tygecykliny znacznie przekracza objętość osocza i dochodzi do koncentracji produktu w tkankach.

Brak danych potwierdzających, że tygecyklina może przenikać przez barierę krew-mózg u ludzi. W badaniach klinicznych dotyczących właściwości farmakologicznych podczas stosowania zalecanego schematu dawkowania: początkowo 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin, maksymalne stężenie tygecykliny w surowicy w stanie stacjonarnym (C_{max}) wyniosło 866±233 ng/ml w przypadku podawania w 30-minutowej infuzji oraz 634±97 ng/ml w przypadku infuzji 60-minutowej. Pole pod krzywą ($AUC_{0-12 h}$) w stanie stacjonarnym wyniosło 2 349±850 ng•h/ml.

Metabolizm

Ocenia się, że średnio mniej niż 20% tygecykliny podlega metabolizmowi przed wydaleniem. Po podaniu tygecykliny znakowanej izotopem ¹⁴C zdrowym ochotnikom płci męskiej stwierdzono, że głównym źródłem izotopu ¹⁴C w moczu i stolcu była niezmieniona tygecyklina, ale wykazano również obecność glukuronidu, metabolitu N-acetylowego oraz epimeru tygecykliny.

W badaniach *in vitro* wykazano, że tygecyklina nie powoduje współzawodniczącego hamowania metabolizmu z udziałem któregośkolwiek z następujących 6 izoenzymów cytochromu P-450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 w mikrosomach ludzkiej wątroby. Ponadto tygecyklina nie wykazuje zależności od NADPH w hamowaniu CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A, co świadczy o tym, że nie występuje taki mechanizm hamowania tych enzymów CYP.

Eliminacja (wydalanie)

Wartość odzysku pełnej dawki radioaktywności w kale i moczu po podaniu tygecykliny znakowanej radioizotopem ^{14}C świadczy, że 59% dawki jest wydalane z żółcią i kałem, a 33% dawki z moczem. Reasumując, główną drogą eliminacji tygecykliny jest wydalanie z żółcią niezmienionej cząsteczki leku, a glukuronidacja oraz wydalanie przez nerki niezmienionej tygecykliny stanowią dodatkowe drogi eliminacji.

Klirens całkowity tygecykliny po podaniu dożylnym wynosi 24 l/godz., przy czym klirens nerkowy stanowi około 13% klirensu całkowitego. Proces eliminacji tygecykliny z osocza ma przebieg wielowykładniczy; średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dawek wielokrotnych wynosi 42 godz., przy czym istnieje znaczna zmienność osobnicza.

Z badań *in vitro* z zastosowaniem komórek Caco-2 wynika, że tygecyklina nie hamuje przepływu digoksyny, co wskazuje, że nie jest ona inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Dane te, uzyskane z badań *in vitro*, są zgodne z brakiem wpływu tygecykliny na klirens digoksyny zaobserwowanym w wyżej opisanym badaniu interakcji leków *in vivo* (patrz punkt 4.5).

Tygecyklina jest substratem glikoproteiny P-gp, co stwierdzono na podstawie badania *in vitro* z zastosowaniem linii komórek z nadekspresją glikoproteiny P-gp. Możliwy udział transportu, odbywającego się za pośrednictwem glikoproteiny P-gp, w rozmieszczeniu tygecykliny *in vivo* nie jest znany. Jednoczesne podawanie inhibitorów glikoproteiny P-gp (np. ketokonazolu lub cyklosporyny) lub induktorów glikoproteiny P-gp (np. ryfampicyny) może mieć wpływ na farmakokinetykę tygecykliny.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono zmian właściwości farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki tygecykliny, jednak u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C w skali Childa-Pugha) stwierdzono zmniejszenie ogólnoustrojowego klirensu tygecykliny odpowiednio o 25% i 55% oraz wydłużenie okresu półtrwania odpowiednio o 23% i 43% (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, $n=6$) podanie pojedynczej dawki tygecykliny nie wpłynęło na właściwości farmakokinetyczne. Pole pod krzywą (AUC) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek było o 30% większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych pomiędzy zdrowymi osobami w podeszłym wieku i osobami młodszymi (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę tygecykliny przeanalizowano w trakcie dwóch badań klinicznych. Do pierwszego badania zakwalifikowano dzieci w wieku od 8 do 16 lat ($n=24$), którym dożylnie przez 30 minut podawano pojedyncze dawki tygecykliny (0,5, 1 lub 2 mg/kg mc. do maksymalnej dawki wynoszącej odpowiednio 50 mg, 100 mg i 150 mg). Drugie badanie przeprowadzono z udziałem dzieci w wieku od 8 do 11 lat ($n=47$), którym co 12 godzin podawano dożylnie przez 30 minut wielokrotne dawki tygecykliny (0,75, 1 lub 1,25 mg/kg mc. do maksymalnej dawki 50 mg). W badaniach tych nie podawano dawki nasycającej. Parametry farmakokinetyczne przedstawiono w poniższej tabeli.

Dawka znormalizowana do 1 mg/kg mc., średnia $\pm$ odchylenie standardowe, $C_{\max}$ i AUC tygecykliny u dzieci

Wiek (lata)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Dawka pojedyncza			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 – 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Dawka wielokrotna			
8 – 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

* AUC_{0-∞} po podaniu dawki pojedynczej, AUC_{0-12h} po podaniu dawek wielokrotnych

Docelowa wartość AUC_{0-12h} u dorosłych po podaniu zalecanej dawki nasycającej 100 mg oraz dawki 50 mg co 12 godzin wynosiła średnio 2500 ng•h/ml.

W populacyjnej analizie farmakokinetyki danych z obu badań wykazano, że parametrem związanym z klirensiem tygecykliny u dzieci w wieku 8 lat i starszych była masa ciała. Schemat dawkowania 1,2 mg/kg mc. tygecykliny co 12 godzin (do maksymalnej dawki 50 mg co 12 godzin) u dzieci w wieku od 8 do <12 lat i 50 mg co 12 godzin u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat prawdopodobnie spowoduje ekspozycję na lek porównywalną do obserwowanej u dorosłych leczonych z zastosowaniem zatwierdzonego schematu dawkowania.

U kilkorga dzieci w tych badaniach obserwowano większe wartości C_{max} niż u dorosłych pacjentów, zatem należy zwracać uwagę na szybkość podawania tygecykliny w infuzji u dzieci i młodzieży

Płeć

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pod względem klirensu tygecykliny u mężczyzn i kobiet. Ocenia się, że wartość AUC u kobiet jest o 20% większa niż u mężczyzn.

Rasa

Nie stwierdzono różnic pod względem klirensu tygecykliny w zależności od rasy.

Masa

Nie stwierdzono znacznych różnic pod względem klirensu, klirensu znormalizowanego względem masy ciała oraz AUC u osób z różną masą ciała, w tym masą ciała ≥ 125 kg. Wartość AUC była mniejsza o 24% w grupie pacjentów o masie ciała ≥ 125 kg. Brak danych dotyczących pacjentów o masie ciała równej lub większej niż 140 kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na szczurach i psach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, powodujących narażenie odpowiadające 8- oraz 10-krotności narażenia występującego po podaniu dawek dobowych stosowanych u ludzi (oceniane na podstawie pola pod krzywą), obserwowano zmniejszenie liczby komórek limfoidalnych i (lub) zanik węzłów chłonnych, śledziony i grasicy, zmniejszenie liczby erytrocytów, retikulocytów, leukocytów i płytek krwi, związane ze zmniejszeniem liczby komórek szpiku kostnego, oraz działania niepożądane na nerki i układ pokarmowy. Wykazano, że zaburzenia te miały charakter tymczasowy i ustępowały po 2 tygodniach leczenia.

U szczurów obserwowano nieodwracalne przebarwienie kości po 2 tygodniach leczenia.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tygecyklina przenika przez barierę łożyska i wykrywana jest w tkankach płodu. W badaniach toksycznego wpływu tygecykliny na reprodukcję obserwowano zmniejszenie masy ciała szczurzych i króliczych płodów (wraz z opóźnieniem procesu kostnienia) oraz utratę płodów u królików. Tygecyklina nie wykazuje działania teratogennego u szczurów i

królików. Na podstawie analizy pola pod krzywą stężenia w czasie (AUC) nie stwierdzono wpływu tygecykliny na skuteczność krycia ani na płodność szczurów po zastosowaniu w dawkach 4,7-krotnie większych niż dawka dobową stosowaną u ludzi. Na podstawie analizy AUC u samic szczura nie stwierdzono wpływu produktu na jajniki ani na cykl płodności po zastosowaniu w dawkach 4,7-krotnie większych niż dawka dobową stosowaną u ludzi.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tygecyklina znakowania izotopem ^{14}C szybko przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Ze względu na ograniczoną dostępność biologiczną tygecykliny po podaniu doustnym, ogólnoustrojowe narażenie na tygecyklinę oseków karmionych mlekiem samic otrzymujących tygecyklinę jest minimalne lub nie występuje.

Nie przeprowadzono badań potencjalnego działania rakotwórczego tygecykliny obejmujących obserwację całego cyklu życia zwierząt, jednak wyniki krótkoterminowych badań genotoksyczności były negatywne.

W badaniach na zwierzętach, podanie tygecykliny w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (bolus) było związane z wystąpieniem reakcji histaminowej. Działanie takie obserwowano w badaniach na szczurach i psach, u których narażenie matek przekraczało odpowiednio 14- oraz 3-krotnie narażenie występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi (oceniane na podstawie pola pod krzywą, AUC).

W badaniach na szczurach nie wykazano nadwrażliwości na światło po podaniu tygecykliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Arginina

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności

Następujących substancji czynnych nie należy podawać przez ten sam łącznik typu Y do wlewów dożylnych, przez który podaje się tygecyklinę: amfoterycyna B, kompleks lipidowy amfoterycyny B, diazepam, ezomeprazol, omeprazol i roztwory dożylne, których zastosowanie może prowadzić do podwyższenia pH powyżej 7.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Stwierdzono, że tygecyklina wykazuje trwałość chemiczną i fizyczną w warunkach użytkowania po zmieszaniu z 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy. Preparat ten należy natychmiast przelać do worka do wlewów dożylnych, a następnie można go przechowywać w lodówce w temperaturze od 2° do 8°C przez okres do 48 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezzwłocznie.

Jeżeli nie zostanie on natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin, w temperaturze 2-8°C, chyba że

rozpuszczenie/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Informacje na temat przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz plastikowym wieczkiem typu „flip off”. Tygecyklina jest dostarczana w opakowaniach zawierających 10 fiolek lub 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Aby uzyskać roztwór tygecykliny o stężeniu 10 mg/ml, liofilizowany proszek należy rozpuścić w 5,3 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wstrzykiwań lub roztworze Ringera z dodatkiem mleczanu do wstrzykiwań. Należy ostrożnie mieszać zawartość fiolki ruchem okrężnym, aż dojdzie do rozpuszczenia produktu leczniczego. Następnie należy bezzwłocznie pobrać z fiolki 5 ml przygotowanego roztworu i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki).

W celu sporządzenia dawki 100 mg należy rozpuścić proszek z dwóch fiolek i dodać do worka do wlewów dożylnych o pojemności 100 ml lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki). Uwaga: W fiołce znajduje się nadmiar leku wynoszący 6%. W związku z tym 5 ml przygotowanego roztworu odpowiada 50 mg substancji czynnej. Roztwór po przygotowaniu powinien mieć barwę żółtą do pomarańczowej; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić. Przed zastosowaniem produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego należy upewnić się, czy nie zawierają widocznych drobin bądź czy nie doszło do zmiany barwy roztworu (np. na zieloną lub czarną).

Tygecyklinę należy podawać dożylnie przez odrębny przewód do wlewów bądź przez łącznik typu Y. Jeżeli przez ten sam przewód do wlewów dożylnych podaje się kolejno kilka substancji czynnych, przed rozpoczęciem infuzji tygecykliny i po jej zakończeniu należy przepłukać przewód 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% (50 mg/ml) roztworem glukozy do wstrzykiwań. Przez wspólną linię do wlewów należy wstrzykiwać jedynie roztwory wykazujące zgodność z tygecykliną i pozostałymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku; wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zgodne roztwory do wlewów dożylnych to: 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do wstrzykiwań oraz roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu do wstrzykiwań.

Wykazano zgodność roztworu tygecykliny, podawanej przez łącznik typu Y po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, z następującymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami: amikacyna, dobutamina, chlorowodorek dopaminy, gentamycyna, haloperidol, płyn Ringera z dodatkiem mleczanu, chlorowodorek lidokainy, metoklopramid, morfina,

norepinefryna, piperacylina z tazobaktamem (w postaci zawierającej EDTA), chlorek potasu, propofol, chlorowodorek ranitydyny, teofilina i tobramycyna.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o. Sp. K.
Elizówka 65
21-003 Ciecierzyn
Tel. 81-4634882
Faks 81-4634886
e-mail: info@solinea.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26500

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/
PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

05-07-2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25-02-2021