

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tigecycline AptaPharma 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 10 ml fiołka produktu leczniczego Tigecycline AptaPharma zawiera 50 mg tygecykliny. Po rekonstytucji, 1 ml roztworu zawiera 10 mg tygecykliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Proszek liofilizowany barwy pomarańczowej.
Roztwór po rekonstytucji jest barwy pomarańczowej.
Roztwór po sporządzeniu ma pH w zakresie 5,0 – 6,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tigecycline AptaPharma jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.4 oraz 5.1):

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

Tigecycline AptaPharma należy stosować jedynie wtedy, gdy zastosowanie alternatywnych antybiotyków nie jest właściwe (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecane dawkowanie: dawka początkowa 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin przez 5 do 14 dni.

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

Dzieci w wieku od 8 do <12 lat: 1,2 mg/kg mc. tygecykliny dożylnie co 12 godzin do maksymalnej dawki 50 mg co 12 godzin przez okres od 5 do 14 dni.

Młodzież w wieku od 12 do <18 lat: 50 mg tygecykliny co 12 godzin przez okres od 5 do 14 dni.

Czas trwania leczenia dobiera się w zależności od nasilenia objawów, lokalizacji zakażenia oraz klinicznej reakcji pacjenta na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Childa-Pugha) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

U pacjentów (w tym dzieci i młodzieży) z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) należy zmniejszyć dawkę tygecykliny o 50%. U dorosłych, po podaniu dawki nasycającej 100 mg, należy zmniejszyć dawkę do 25 mg podawane co 12 godzin. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ani u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tygecykliny u dzieci w wieku poniżej 8 lat. Dane nie są dostępne. Produktu leczniczego Tigecycline AptaPharma nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na ryzyko przebarwienia zębów (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Sposób podawania

Tygecyklina jest przeznaczona do podawania wyłącznie w infuzji dożylniej trwającej od 30 do 60 minut (patrz punkty 4.4 i 6.6). U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny w infuzji wynosi 60 minut (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczenia 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, z nadwrażliwością na antybiotyki tetracyklinowe w wywiadzie, mogą być również uczuleni na tygecyklinę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich (cSSTI), powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi (cIAI), zakażeniami stopy cukrzycowej, szpitalnymi zapaleniami płuc oraz w badaniach nad opornymi patogenami, stwierdzono większą liczbę zgonów wśród pacjentów leczonych tygecykliną w porównaniu z grupą kontrolną, leczoną aktywnym lekiem porównawczym. Przyczyny tych wyników pozostają niewyjaśnione, nie można jednak wykluczyć słabszej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa stosowania tygecykliny, niż badanych leków porównawczych.

Nadkażenie

U uczestniczących w badaniach klinicznych pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi (cIAI), zaburzenia gojenia się ran chirurgicznych związane były z nadkażeniami. Pacjentów, u których występują zaburzenia gojenia się ran, należy kontrolować w celu wykrycia nadkażeń (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, u których rozwinęły się nadkażenia, szczególnie szpitalne zapalenie płuc, wydają się osiągać gorsze wyniki leczenia. Pacjentów należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występuje nadkażenie. Jeśli po rozpoczęciu leczenia tygecykliną okaże się, że u pacjenta występuje ognisko

zakażenia inne niż powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich (cSSTI) czy powikłane zakażenie wewnątrzbrzuszne, należy rozważyć wdrożenie alternatywnej antybiotykoterapii, o wykazanej skuteczności w leczeniu takich zakażeń.

Anafilaksja

Po zastosowaniu tygecykliny donoszono o wystąpieniu, mogących zagrażać życiu, reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Niewydolność wątroby

U pacjentów leczonych tygecykliną notowano przypadki uszkodzenia wątroby, przeważnie spowodowane zastojem żółci, w tym kilka przypadków niewydolności wątroby prowadzących do zgonu. Chociaż niewydolność wątroby u niektórych pacjentów leczonych tygecykliną może być spowodowana występującymi uprzednio chorobami 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 mają podobną budowę chemiczną do tetracyklin. Działania niepożądane tygecykliny oraz antybiotyków z grupy tetracyklin mogą być podobne i obejmować nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadziło do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego (BUN, ang. *blood urea nitrogen*), 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, sugerujące ostre zapalenie trzustki, należy rozważyć rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki. Większość zgłoszonych przypadków wystąpiła po przynajmniej jednym tygodniu leczenia. Opiswane przypadki dotyczyły pacjentów bez znanych czynników ryzyka zapalenia trzustki. Stan pacjentów zwykle poprawiał się po przerwaniu leczenia tygecykliną. Należy rozważyć przerwanie leczenia tygecykliną, jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki.

Koagulopatia

Tygecyklina może powodować wydłużenie czasu protrombinowego (PT) oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Dodatkowo, zgłaszano przypadki hipofibrynogenemii związanej ze stosowaniem tygecykliny. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia tygecykliną oraz regularnie w trakcie leczenia, należy monitorować parametry krzepnięcia krwi, takie jak PT i wykonywać inne właściwe badania krzepliwości, w tym stężenie fibrynogenu we krwi. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku pacjentów w ciężkim stanie oraz u pacjentów przyjmujących także leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5).

Choroby występujące jednocześnie

Doświadczenie dotyczące stosowania tygecykliny w leczeniu zakażeń u pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami jest ograniczone.

W badaniach klinicznych dotyczących cSSTI, do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należały zapalenie tkanki łącznej (58,6%) i duże ropnie (24,9%). Do badań nie zakwalifikowano pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami, takich jak osoby z obniżoną odpornością, pacjenci z zakażeniami owrzodzeniami odleżynowymi lub pacjentów z zakażeniami wymagającymi leczenia dłużej niż 14 dni (np. z martwiczym zapaleniem powięzi). Do badań zakwalifikowano jedynie ograniczoną liczbę pacjentów z współistniejącymi czynnikami obciążającymi, jak cukrzyca (25,8%), choroba naczyń obwodowych (10,4%), nadużywanie dożylnych substancji psychoaktywnych (4,0%) oraz zakażenie wirusem HIV (1,2%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriami (3,4%) są również ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Wyniki dużego badania u pacjentów z zakażeniem stopy cukrzycowej wykazały, że tygecyklina była mniej skuteczna niż lek porównawczy i dlatego nie jest wskazana do stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.1).

W badaniach klinicznych dotyczących cIAI, najczęstszym rodzajem zakażenia u pacjentów leczonych tygecykliną było powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego (50,3%) - rzadziej zgłaszano - powikłane zapalenie pęcherzyka żółciowego (9,6%), perforację jelita (9,6%), ropień wewnątrzbrzuszny (8,7%), perforację wrzodu żołądka lub dwunastnicy (8,3%), zapalenie otrzewnej (6,2%) i powikłane zapalenie uchyłka (6,0%). 77,8% spośród tych pacjentów wymagało interwencji chirurgicznej z powodu zapalenia otrzewnej. Do badań zakwalifikowano niewielką liczbę pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami, takich jak pacjentów z osłabioną odpornością, pacjentów z wynikiem >15 w skali APACHE II (3,3%) lub pacjentów z mnogimi ropniami wewnątrzbrzuszny, u których konieczne jest leczenie chirurgiczne (11,4%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriamią (5,6%) są również ograniczone. 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 cIAI na skutek jawnej klinicznie perforacji ściany jelita lub u pacjentów z rozwijającą się posocznicą lub wstrząsem septycznym (patrz punkt 4.8).

Nie ustalono wpływu zastojów żółci na farmakokinetykę tygecykliny. Wydzielanie z żółcią stanowi około 50% całkowitego wydalania tygecykliny. Dlatego należy prowadzić ścisłą obserwację stanu pacjentów z zastojem żółci.

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

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

Wyniki badań z zastosowaniem tygecykliny u szczurów wykazały przebarwienie kości. Stosowanie tygecykliny u ludzi w okresie rozwoju zębów może być związane z trwałym przebarwieniem zębów (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 tego produktu leczniczego u dzieci należy ograniczyć do sytuacji klinicznych, w których nie jest dostępne alternatywne leczenie przeciwbakteryjne.

Nudności i wymioty są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). Należy zwrócić uwagę na ryzyko odwodnienia. U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny w infuzji wynosi 60 minut.

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

Przed rozpoczęciem leczenia tygecykliną oraz regularnie w trakcie jej stosowania należy wykonywać badania czynności wątroby, oznaczenia parametrów krzepnięcia, parametrów hematologicznych oraz aktywności amylazy i lipazy.

Nie należy podawać Tigecycline AptaPharma dzieciom 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 i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Jednoczesne podawanie tygecykliny i warfaryny (w jednorazowej dawce 25 mg) zdrowym osobnikom 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 tej interakcji nie został dotychczas wyjaśniony. Dostępne dane nie wskazują, że ta interakcja może powodować znaczące zmiany wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. *international normalized ratio*). Jednak ze względu na to, że tygecyklina może powodować wydłużenie zarówno czasu protrombinowego (PT) oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), u pacjentów otrzymujących jednocześnie tygecyklinę i leki przeciwzakrzepowe, należy ściśle monitorować wyniki stosownych testów koagulacji (patrz punkt 4.4). Warfaryna nie wpływała na profil farmakokinetyczny tygecykliny.

Tygecyklina nie podlega intensywnym przemianom metabolicznym. Dlatego nie oczekuje się, że substancje czynne hamujące lub pobudzające aktywność izoenzymów CYP-450 będą wpływały na klirens tygecykliny. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że tygecyklina nie jest ani kompetycyjnym, ani nieodwracalnym inhibitorem enzymów CYP-450 (patrz punkt 5.2).

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

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

Jednoczesne stosowanie tygecykliny i inhibitorów kalcyneuryny, takich jak takrolimus lub cyklosporyna może prowadzić do wzrostu minimalnego stężenia inhibitorów kalcyneuryny w surowicy. Dlatego, podczas leczenia tygecykliną należy monitorować stężenie inhibitora kalcyneuryny w surowicy aby zapobiec toksycznemu działaniu produktu leczniczego.

Z badania *in vitro* wynika, że tygecyklina jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podanie 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

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tygecykliny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Podobnie jak antybiotyki tetracyklinowe, tygecyklina może powodować trwałe uszkodzenie zębów (przebarwienie i ubytek szkliwa) oraz opóźnienie procesu kostnienia u płodów, narażonych na działanie produktu *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, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tygecykliny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tygecyklina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tygecykliny/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać

leczenie tygecykliną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu tygecykliny na płodność u ludzi. Wyniki badań nieklinicznych tygecykliny przeprowadzonych na szczurach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność ani zdolność rozrodczą. Na podstawie analizy AUC, u samic szczura nie stwierdzono wpływu tygecykliny na jajniki ani na cykl płodności po zastosowaniu w dawkach do 4,7-krotnie większych niż dawka dobową stosowaną u ludzi (patrz punkt 5.3).

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 cSSTI i cIAI, leczonych tygecykliną.

W badaniach klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem tygecykliną, były: przemijające nudności (21%) i wymioty (13%), zwykle występujące we wczesnej fazie leczenia (1. i 2. dzień), i mające na ogół nasilenie lekkie lub umiarkowane.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tygecykliny, zaobserwowanych w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niebyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		posocznica lub wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ropień, zakażenia			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), wydłużenie czasu protrombinowego (PT)	małopłytkowość, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)	hipofibrynogenemia	
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne* (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia, hipoproteinemia			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niebyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
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 wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	żółtaczką, uszkodzenie wątroby, przeważnie z zastojem żółci		niewydolność wątroby* (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 zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu					

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania charakterystyczne dla antybiotyków

Rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego o przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4). Nadmierne namnażanie się niewrażliwych mikroorganizmów, w tym grzybów (patrz punkt 4.4).

Działania charakterystyczne dla tetracyklin

Antybiotyki z grupy glicylocyklin mają podobną budowę 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 cSSTI i cIAI, ciężkie działania niepożądane związane z zakażeniem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych tygecykliną (7,1%) niż w grupach kontrolnych, leczonych lekiem porównawczym (5,3%). Stwierdzono znaczącą różnicę w częstości występowania posocznicy lub wstrząsu septycznego u pacjentów leczonych tygecykliną (2,2%) w porównaniu z lekiem porównawczym (1,1%).

Zaburzenia aktywności AspAT i AlAT u pacjentów leczonych tygecykliną zgłaszano w okresie po leczeniu częściej niż u pacjentów otrzymujących leki porównawcze, które z kolei wywoływały te zaburzenia częściej podczas leczenia.

We wszystkich badaniach III i IV fazy, dotyczących cSSTI i cIAI, zgon nastąpił u 2,4% (54/2216) pacjentów otrzymujących tygecyklinę i u 1,7% (37/2206) pacjentów otrzymujących 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 u tych 25 dzieci był zasadniczo zgodny z obserwowanym u dorosłych.

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 cSSTI (n=15), cIAI (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 nieprzerwane 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

faks: +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 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 w znaczących ilościach usuwana podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Tygecyklina, antybiotyk glicylocyklinowy, 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 do wydłużających się łańcuchów peptydowych.

Tygecyklina jest zaliczana do substancji o działaniu bakteriostatycznym. Podczas stosowania tygecykliny w stężeniu 4-krotnie przekraczającym najmniejsze stężenie hamujące (MIC, ang. *minimum inhibitory concentration*) 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 (ang. *efflux*). Jednakże u opornych na minocyklinę wyizolowanych szczepów *Enterobacteriaceae* wykazano występowanie oporności krzyżowej z tygecykliną. Oporność ta wywołana jest działaniem pomp usuwających lek z komórki i warunkujących tzw. wielolekooporność (MDR, ang. *multi drug resistance*). 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 *Proteaeae* i u *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeny z rodziny *Proteaeae* (*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 niespecyficznego wielolekowej pompy AcrAB. Zmniejszenie wrażliwości *Acinetobacter baumannii* przypisuje się nadekspresji pompy AdeABC.

Działanie przeciwbakteryjne w przypadku stosowania z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

W badaniach *in vitro* w rzadkich przypadkach obserwowano antagonizm między tygecykliną a innymi powszechnie stosowanymi grupami antybiotyków.

Wartości graniczne

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

EUCAST Wartości graniczne		
Patogen	Wartość graniczna najmniejszego stężenia hamującego (MIC) (mg/L)	
	≤W (Wrażliwe)	>O (Oporne)
<i>Enterobacterales:</i> <i>Escherichia coli</i> i <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> grupy A, B, C i G	≤ 0,125	> 0,125

(†)Dla pozostałych *Enterobacterales* aktywność tygecykliny jest różna, od niewystarczającej dla *Proteus* spp., *Morganella morganii* i *Providencia* spp. do zmiennej dla innych gatunków.

Istnieją dowody kliniczne, potwierdzające skuteczność tygecykliny przeciwko bakteriom beztlenowym, wywołującym mieszane zakażenia wewnątrzbrzusne, 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. Tym niemniej w badaniach klinicznych wykazano odpowiedź na leczenie tygecykliną wewnątrzbrzusznymi zakażeniami mieszanych.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie nabytej oporności może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i od upływu czasu dla poszczególnych szczepów bakterii, dlatego zaleca się uwzględnienie lokalnych danych na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady specjalisty, jeżeli ze względu na lokalne rozpowszechnienie oporności, zastosowanie produktu leczniczego w co najmniej kilku typach zakażeń budzi wątpliwość.

Patogen
Gatunki bakterii zwykle wykazujące wrażliwość
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> group* (w tym <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> i <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Paciorkowce grupy <i>viridans</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Gatunki bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> group†

Patogen
Organizmy wykazujące oporność naturalną
Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

† Patrz punkt 5.1, *Wartości graniczne*, powyżej.

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym, czteroramiennym badaniu z 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, wynoszącej 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.) produkt leczniczy podawano 39 dzieciom w wieku od 8 do 11 lat z cIAI lub cSSTI. 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 do 21 dni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego. Podsumowanie danych dotyczących odpowiedzi klinicznej w zmodyfikowanej populacji objętej zamiarem leczenia (mITT, ang. *modified intent-to-treat*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyleczenie kliniczne, populacja mITT			
	0,75 mg/kg mc.	1 mg/kg mc.	1,25 mg/kg mc.
Wskaźnik	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)
Łącznie	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

Do powyższych danych dotyczących skuteczności należy podchodzić ostrożnie, 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 dostępność biologiczna wynosi 100%.

Dystrybucja

Tygecyklina w warunkach *in vitro*, w zakresie stężeń obserwowanych podczas badań klinicznych (0,1-1,0 µg/ml), wiąże się z białkami osocza w około 71-89%. W badaniach farmakokinetycznych, prowadzonych na zwierzętach i u ludzi, wykazano łatwą 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 gromadzenia 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 2349 ± 850 ng•h/ml.

Metabolizm

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

W badaniach *in vitro* wykazano, że tygecyklina nie powoduje kompetycyjnego 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

Wartość odzysku całkowitej dawki radioaktywności w kale i moczu po podaniu tygecykliny znakowanej izotopem ^{14}C wskazuje, że 59% dawki jest wydalane z żółcią i kałem, a 33% dawki z moczem.

Reasumując, główną drogą eliminacji tygecykliny jest wydzielanie z żółcią w niezmienionej postaci, 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 surowicy ma przebieg wielowykładniczy; średni końcowy okres półtrwania 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, co zaobserwowano w wyżej opisanym badaniu interakcji leków *in vivo* (patrz punkt 4.5).

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, po podaniu pojedynczej dawki tygecykliny nie stwierdzono zmian właściwości farmakokinetycznych. Jednakże u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C w skali Child-Pugh) 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 w farmakokinetyce pomiędzy zdrowymi osobami w podeszłym wieku i osobami młodszymi (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę tygecykliny przebadano w trakcie dwóch badań. 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 u dzieci w wieku od 8 do 11 lat, 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 zamieszczono w tabeli poniżej.

Dawka znormalizowana do 1 mg/kg mc., średnia ± 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	3 881 ± 6 637	4 034 ± 2 874
12 - 16	16	8 508 ± 11 433	7 026 ± 4 088
Dawka wielokrotna			
8 - 11	42	1 911 ± 3 032	2 404 ± 1 000
* AUC _{0-∞} po podaniu dawki pojedynczej , AUC _{0-12h} po podaniu dawek wielokrotnych			

Docelowa wartość AUC_{0-12 h} 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. Dlatego też należy zwracać uwagę na szybkość infuzji tygecykliny u dzieci i młodzieży.

Płeć

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

Rasa

Nie stwierdzono różnic klirensu tygecykliny w zależności od rasy.

Masa ciała

Nie stwierdzono znacznych różnic klirensu, klirensu znormalizowanego względem masy ciała oraz AUC u osób z różną masą ciała, w tym masą ciała ≥125 kg. AUC było mniejsze 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 u szczurów i psów, z zastosowaniem dawek wielokrotnych, powodujących narażenie przekraczające odpowiednio 8- oraz 10-krotnie narażenie występujące po dawkach 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

krwinek czerwonych, retikulocytów, leukocytów i płytek krwi, związane ze zmniejszeniem liczby komórek szpiku kostnego, oraz działania niepożądane na nerki i układ pokarmowy. Wykazano, że zaburzenia te były przemijające i ustępowały po 2 tygodniach leczenia.

Po 2 tygodniach leczenia u szczurów obserwowano nieodwracalne przebarwienie kości.

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 płodów u szczurów i królików (wraz z opóźnieniem procesu kostnienia) oraz utratę płodów u królików. Tygecyklina nie działała teratogennie u szczurów i królików. Na podstawie AUC, nie stwierdzono wpływu tygecykliny na skuteczność krycia ani na płodność szczurów po narażeniu do 4,7-krotnie większym niż występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi. Na podstawie AUC, u samic szczura nie stwierdzono wpływu tygecykliny na jajniki ani na cykl płodności po narażeniu do 4,7-krotnie większym niż występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tygecyklina znakowana 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 osesków karmionych mlekiem samic, otrzymujących tygecyklinę, jest minimalne lub nie występuje.

Nie przeprowadzono badań potencjalnego działania rakotwórczego tygecykliny, obejmujących obserwację całego cyklu życia zwierząt, jednak krótkoterminowe badania genotoksyczności dały wynik negatywny.

W badaniach na zwierzętach, podanie tygecykliny w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (ang. *bolus*) wiązało się z wystąpieniem reakcji histaminowej. Działanie takie obserwowano u szczurów i psów, gdy narażenie przekraczało, odpowiednio, 14- oraz 3-krotnie narażenie występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi (oceniane na podstawie pola pod krzywą).

U szczurów po podaniu tygecykliny nie obserwowano nadwrażliwości na światło.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Arginina

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Następujących substancji czynnych nie należy podawać równocześnie z tygecykliną przez ten sam łącznik typu Y: amfoterycyna B, kompleks lipidowy amfoterycyny B, diazepam, ezomeprazol, omeprazol i roztwory dożylne, których zastosowanie może prowadzić do podwyższenia pH powyżej 7.

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną rozpuszczonego i rozcieńczonego produktu leczniczego przez 1 godzinę w temperaturze do 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, rozpuszczony i rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i nie należy go przechowywać dłużej podano powyżej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z szarej gumy chlorobutyłowej, z aluminiowym wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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
 - płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań,
- aby uzyskać roztwór tygecykliny o stężeniu 10 mg/ml

Fiolkę należy delikatnie poruszać ruchem okrężnym, aż do rozpuszczenia się produktu leczniczego. Następnie należy bezzwłocznie pobrać z fiolki 5 ml przygotowanego roztworu i dodać do 100 ml worka do infuzji dożylnych lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki).

W celu sporządzenia dawki 100 mg należy przygotować roztwory w dwóch fiolkach i dodać je do 100 ml worka do infuzji dożylnych lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki).

Uwaga: w fiolce znajduje się 6% nadmiar substancji, a zatem 5 ml przygotowanego roztworu odpowiada 50 mg substancji czynnej.

Roztwór po przygotowaniu powinien mieć barwę pomarańczową. Przed zastosowaniem produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego należy sprawdzić, czy nie zawierają widocznych cząstek stałych oraz czy nie doszło do zmiany barwy roztworu.

Tygecyklinę należy podawać dożylnie przez odrębny przewód do infuzji bądź przez łącznik typu Y. Jeżeli przez ten sam przewód do infuzji dożylnych podaje się kolejno kilka substancji czynnych, przed rozpoczęciem infuzji tygecykliny i po jego 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 infuzji należy wstrzykiwać jedynie roztwory do infuzji wykazujące zgodność z tygecykliną i innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia; wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Jedynie klarowne roztwory, nie zawierające widocznych cząstek stałych powinny być używane.

Wykazano zgodność roztworu tygecykliny podawanego 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, haloperydol, płyn Ringera z mleczanami, chlorowodorek lidokainy, metoklopramid, morfina, noradrenalina, piperacylina z tazobaktamem (postać zawierająca EDTA), potasu chlorek, propofol, chlorowodorek ranitydyny, teofilina i tobramycyna.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO