

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 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  
Liofilizowany proszek barwy pomarańczowej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tigecycline Noridem jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat (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*).

Produkt leczniczy Tigecycline Noridem 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 prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

### 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 podawanej 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 ustala się w zależności od nasilenia objawów, lokalizacji zakażenia oraz reakcji klinicznej pacjenta na leczenie.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby 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 Child-Pugh) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

U pacjentów (w tym dzieci i młodzieży) z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) należy zmniejszyć dawkę tygecykliny o 50%. U dorosłych należy zmniejszyć dawkę podtrzymującą do 25 mg co 12 godzin, następującą po dawce nasycającej (100 mg). Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) należy zachować ostrożność i kontrolować 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 produktu leczniczego Tigecycline Noridem u dzieci w wieku poniżej 8 lat. Dane nie są dostępne. Produktu leczniczego Tigecycline Noridem 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 wyłącznie do podawania we wlewie dożylnym trwającym od 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).

Instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania 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 tetracyklinowe, 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 wewnątrzbrzuszными (cIAI), zakażeniami stopy cukrzycowej, szpitalnym zapaleniem płuc oraz w badaniach nad opornymi patogenami, stwierdzono większą liczbę zgonów wśród pacjentów leczonych tygecykliną w porównaniu z grupą kontrolną, leczoną 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 wewnątrzbrzuszными (cIAI, ang. *complicated intra-abdominal infection*), 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).

Wystąpienie nadkażeń, szczególnie szpitalnego zapalenia płuc, wydaje się wiązać z gorszymi wynikami leczenia. 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, ang. *complicated skin and soft tissue infection*) czy powikłane zakażenie wewnątrzbrzuszne, należy rozważyć wdrożenie alternatywnej antybiotykoterapii, o wykazanej skuteczności w leczeniu takich zakażeń.

#### Anafilaksja

Po zastosowaniu tygecykliny zgłaszano wystąpienie mogących zagrażać życiu reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych (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 występującymi uprzednio chorobami lub równolegle stosowanymi innymi produktami leczniczymi, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ tygecykliny (patrz punkt 4.8).

#### Antybiotyki tetracyklinowe

Antybiotyki z grupy glicylocyklin mają podobną budowę chemiczną do antybiotyków tetracyklinowych. 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 prowadzi do zwiększenia stężenia BUN (wartości stężenia azotu mocznikowego we krwi), 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. Notowane przypadki dotyczyły pacjentów bez znanych czynników ryzyka zapalenia trzustki.

Zazwyczaj po przerwaniu leczenia tygecykliną u pacjentów następowała poprawa. Należy rozważyć przerwanie leczenia tygecykliną, jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki.

#### Koagulopatia

Tygecyklina może wydłużać zarówno czas protrombinowy (PT, ang. *prothrombin time*), jak i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, ang. *activated partial thromboplastin time*). Ponadto u pacjentów, u których stosowano tygecyklinę, zgłaszano przypadki hipofibrynogenemii. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia tygecykliną i regularnie podczas jego trwania u pacjentów należy monitorować parametry krzepliwości krwi, takie jak PT, lub inne parametry pozwalające określić krzepliwość krwi, w tym stężenie fibrynogenu. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów ciężko chorych oraz u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5).

#### Choroby podstawowe

Doświadczenia dotyczące leczenia zakażeń tygecykliną u pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami podstawowymi są ograniczone.

W badaniach klinicznych dotyczących cSSTI, do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało zapalenie tkanki podskórnej (58,6%) i duże ropnie (24,9%). Do badań nie zakwalifikowano pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami podstawowymi, jak choroby powodujące osłabienie odporności, pacjentów z zakażonymi 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 dodatkowymi 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 bakteriamią (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, do najczęstszych rodzajów 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 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 podstawowymi, 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. 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).

Wpływ zastoju żółci na farmakokinetykę tygecykliny nie został ustalony. Wydzielanie z żółcią stanowi około 50% całkowitego wydalania tygecykliny. Dlatego należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów z zastojem żółci.

Podczas stosowania prawie każdego produktu przeciwbakteryjnego zgłaszano przypadki wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, o przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu. Rozpoznanie to należy zatem wziąć pod uwagę u pacjentów z biegunką występującą w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia jakimkolwiek produktem przeciwbakteryjnym (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 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 we wlewie 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 leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby, oznaczenia parametrów krzepnięcia, parametrów hematologicznych oraz aktywności amylazy i lipazy.

Nie należy podawać produktu leczniczego Tigecycline Noridem 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 punkt 4.8).

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **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 tego zjawiska nie został dotychczas wyjaśniony. W oparciu o dostępne dane uważa się, że ta interakcja nie może powodować znaczących zmian wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. *international*

*normalized ratio*). Jednakże tygecyklina może powodować wydłużenie czasu protrombinowego (PT, ang. *prothrombin time*) oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (czas kaolinowo-kefalinowy; aPTT, ang. *activated partial thromboplastin time*), dlatego u pacjentów otrzymujących jednocześnie tygecyklinę i leki przeciwzakrzepowe należy ściśle monitorować wyniki stosownych testów krzepliwości krwi (patrz punkt 4.4). Warfaryna nie wpływała 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 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 tygecykliny i inhibitorów kalcyneuryny, takich jak takrolimus lub cyklosporyna, może prowadzić do zwiększenia najmniejszych stężeń tych inhibitorów w surowicy. W związku z tym podczas leczenia tygecykliną u pacjentów należy monitorować stężenie inhibitora kalcyneuryny w surowicy, aby nie dopuścić do toksycznego działania 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 tygecykliny 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 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 leczenie tygecykliną, biorąc pod uwagę korzyści wynikające 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 produktu na jajniki ani na cykl płodności po zastosowaniu w dawkach 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 tym produktem leczniczym, były: przemijające nudności (21%) i wymioty (13%), zwykle występujące we wczesnej fazie leczenia (1. i 2. dzień), i miały 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 ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $<1/10$ )	Niezbędnie często ( $\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$ )	Rzadko ( $> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Częstość 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 INR (ang. <i>international normalized ratio</i> )	hipofibrynogenemia	
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne* (patrz punkty 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 wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy	żółtaczką, uszkodzenie wątroby,		niewydolność wątroby* (patrz punkt

		asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinaemia	przeważnie z zastojem żółci		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			
*Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu					

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Działania charakterystyczne dla antybiotyków*

Rzekomobloniaste 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 pacjentami, którym podawani lek porównawczy (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>

Działanie 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 *Enterobacterales* 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*). Pomiedzy 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 *Enterobacterales*. Obniżenie wrażliwości w obu grupach przypisuje się nadekspresji niespecyficycznej 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 w testach wrażliwości

Kryteria interpretacji MIC (najmniejszego stężenia hamującego) w testach wrażliwości dla tygecykliny zostały ustalone przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) i są dostępne pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

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 wewnątrzbrzusnych zakażeń mieszanych.

#### Wrażliwość

Rozkład nabytej oporności wśród poszczególnych gatunków drobnoustrojów może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i czasu, dlatego zaleca się 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.

<b>Drobnoustroje</b>
<b>Gatunki bakterii zwykle wykazujące wrażliwość</b>
<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> *
Grupa <i>Streptococcus anginosus</i> * (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> *
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
<b>Gatunki bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta</b>
<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> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> †
<b>Organizmy wykazujące oporność naturalną</b>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <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.) lek ten 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 10–21 dni od podania ostatniej dawki produktu. Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej w zmodyfikowanej populacji objętej zamiarem leczenia (mITT, ang. *modified intent-to-treat*) przedstawiono w poniższej tabeli.

<b>Wyleczenie kliniczne, populacja mITT</b>			
	0,75 mg/kg mc.	1 mg/kg mc.	1,25 mg/kg mc.
Wskazanie	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)
Ogółem	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 dobrą dystrybucję tkankową tygecykliny.

U szczurów, którym podawano pojedyncze lub wielokrotne dawki tygecykliny, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, 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 ( $AUC_{0-12h}$ ) 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 <sup>14</sup>C zdrowym mężczyznom ochotnikom stwierdzono, że głównym źródłem izotopu <sup>14</sup>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 pełnej dawki radioaktywności w kale i moczu po podaniu tygecykliny znakowanej izotopem <sup>14</sup>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 osocza 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 sugeruje, 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).

#### *Osoby 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 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 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.

<b>Dawka znormalizowana do 1 mg/kg mc., średnia ± odchylenie standardowe, C<sub>max</sub> i AUC tygecykliny u dzieci</b>			
Wiek (lata)	N	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
<b>Dawka pojedyncza</b>			
8–11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12–16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
<b>Dawka wielokrotna</b>			
8–11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

\* AUC<sub>0-∞</sub> po podaniu dawki pojedynczej, AUC<sub>0-12 h</sub> po podaniu dawek wielokrotnych

Docelowa wartość AUC<sub>0-12 h</sub> 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<sub>max</sub> niż u dorosłych pacjentów. Dlatego też należy zwracać uwagę na szybkość wlewu 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 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).

Tygecyklina nie działała teratogenicznie 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 produktu 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  $^{14}\text{C}$  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

Laktoza jednowodna

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (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 produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

24 miesiące

*Po rekonstytucji:*

Po rekonstytucji roztwór należy zużyć natychmiast.

*Po rozcieńczeniu:*

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania po rekonstytucji i natychmiastowym rozcieńczeniu w worku lub innym pojemniku na płyn infuzyjny (np. w szklanej butelce) przez:

- 6 godzin w temperaturze 23–27°C zarówno w sztucznym świetle, jak i w warunkach ochrony przed światłem po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9 %) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, 50 mg/ml (5 %) roztworze dekstrozy do wstrzykiwań lub płynie Ringera z mleczanami do wstrzykiwań przy stężeniu produktu leczniczego Tigecycline Noridem 0,476 mg/ml i 0,909 mg/ml.
- 48 godzin w temperaturze 2–8°C w warunkach ochrony przed światłem oraz przez 1 dodatkową godzinę w temperaturze 23–27°C w warunkach narażenia na działanie światła po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9 %) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, 50 mg/ml (5 %) roztworze dekstrozy do wstrzykiwań lub płynie Ringera z mleczanami do wstrzykiwań przy stężeniu produktu leczniczego Tigecycline Noridem 0,476 mg/ml i 0,909 mg/ml.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem, który zazwyczaj nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy wyrzucić.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji / rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki 6 ml z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z szarej gumy bromobutyłowej typu I, z aluminiowym uszczelnieniem z żółtą polipropylenową plastikową nakładką typu *flip-off*.

Rozmiary opakowań: opakowania zawierające po 1 fiolce lub po 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Aby uzyskać roztwór tygecykliny o stężeniu 10 mg/ml, 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. Fiolkę należy delikatnie obracać, aż do rozpuszczenia się produktu. 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 przygotować roztwory w dwóch fiolkach i dodać je do 100 ml worka do wlewów 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 być przejrzysty, mieć barwę żółtą do pomarańczowej, być wolny od widocznych oznak skażenia; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić. Przed zastosowaniem produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego należy sprawdzić, czy nie zawierają widocznych cząstek stałych oraz czy nie doszło do zmiany barwy roztworu (np. na zieloną lub czarną).

Stosować wyłącznie przejrzyste roztwory, praktycznie wolne od cząstek stałych.

Gotowy do użycia roztwór do infuzji 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 wlewu 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 wlewów należy wstrzykiwać jedynie roztwory do infuzji wykazujące zgodność z tygecykliną i innymi 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 farmaceutycznie roztwory do podawania dożylnego to: 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do wstrzykiwań i płyn Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

Wykazano zgodność roztworu tygecykliny podawanego przez łącznik typu Y po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, z następującymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami: amikacyna, dobutamina, chlorowodorek dopaminy, gentamycyna, płyn Ringera z mleczanami, chlorowodorek lidokainy, metoklopramid, noradrenalina, piperacylina z tazobaktamem, potasu chlorek, propofol, teofilina i tobramycyna.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Noridem Enterprises Limited  
Evagorou and Makariou, Mitsi Building 3 Office 115  
1065 Nicosia  
Cypr

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tigecycline Noridem, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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