

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg tygecykliny (*Tigecyclinum*).  
1 ml roztworu po rekonstytucji zawiera 10 mg tygecykliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.  
Liofilizowany krążek lub proszek koloru pomarańczowego do pomarańczowoczerwonego. Brak widocznych oznak zanieczyszczenia.  
pH otrzymanego roztworu wynosi od 4,0 do 6,0, a osmolarność od 240 – 320 mOsm/kg w zależności od rozpuszczalnika zastosowanego podczas rekonstytucji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Tygecyklina jest wskazana u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej ośmiu lat wleczeniu następujących zakażeń (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich, z wyjątkiem zakażeń stopy cukrzycowej (patrz punkt 4.4)
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne

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

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania preparatów przeciwbakteryjnych.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

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

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

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

Tygecyklinę stosuje się wyłącznie w leczeniu pacjentów w wieku 8 lat i starszych, po konsultacji z lekarzem mającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu zakażeń.

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

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Niewydolność wątroby*

U pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w skali Child-Pugh) nie ma konieczności dostosowania dawki.

U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) należy zmniejszyć dawkę tygecykliny o 50%. U dorosłych należy zmniejszyć dawkę do 25 mg co 12 godzin, po dawce nasycającej 100 mg. Podczas leczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) należy zachować ostrożność i monitorować odpowiedź na leczenie (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### *Niewydolność nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki 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 na ten temat nie są dostępne. Nie należy stosować tygecykliny u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na ryzyko odbarwienia zębów (patrz punkt 4.4 i 5.1).

#### Sposób podawania:

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

Instrukcję dotyczącą rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem zamieszczono w punkcie 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, powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi, zakażeniami stopy cukrzycowej, szpitalnym zapaleniem płuc oraz w badaniach nad opornymi patogenami stwierdzono większą liczbę zgonów wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym tygecyklinę porównaniu do grupy kontrolnej, której podawano lek porównawczy. Przyczyny takich wyników pozostają niewyjaśnione, nie można jednak wykluczyć niższej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa stosowania tygecykliny niż badanych leków porównawczych.

#### Nadkażenie

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi zaobserwowano zaburzenia gojenia się ran pooperacyjnych, które

związane były z nadkażeniem. Pacjentów, u których występują zaburzenia gojenia się ran, należy monitorować w celu wykrycia potencjalnego nadkażenia (patrz punkt 4.8).

Wystąpienie nadkażeń, w szczególności szpitalnego zapalenia płuc, wydaje się być związane z gorszymi wynikami leczenia. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia nadkażeń. Jeżeli po rozpoczęciu leczenia tygecykliną okaże się, że u pacjenta występuje inne ognisko zakażenia niż powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich i zakażenie wewnątrzbrzuszne, należy rozważyć rozpoczęcie alternatywnej antybiotykoterapii o wykazanej skuteczności w leczeniu specyficznego typu występującego zakażenia(ń).

#### Anafilaksja

Podczas stosowania tygecykliny zgłaszano reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, które mogą zagrażać życiu (patrz punkt 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 tetracyklinowe

Antybiotyki z grupy glicylocyklin charakteryzują się podobną budową chemiczną do antybiotyków tetracyklinowych. Działania niepożądane tygecykliny oraz antybiotyków z grupy tetracyklin mogą być podobne. Mogą one obejmować nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadzi do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego, 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 u pacjentów następowała poprawa. Należy rozważyć przerwanie leczenia tygecykliną, jeśli podejrzewa się zapalenie 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 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 wirusem HIV (1,2%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriamią (3,4%) są również ograniczone. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. W wyniku dużego badania 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 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 uchyłka (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. W związku z tym 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. Wydalanie z żółcią stanowi około 50% całkowitego wydalania tygecykliny. Dlatego 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 w związku z tym 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 u szczurów 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

Doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem tygecykliny w leczeniu zakażeń u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych jest bardzo ograniczone (patrz punkt 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. 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 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 trwale przebarwienie zębów (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że jest zasadniczo "wolny od sodu".

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i 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 (INR, ang. international normalized ratio). Jednakże tygecyklina może powodować wydłużenie czasu protrombinowego (PT, ang. prothrombin time) oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (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 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 klirens tygecykliny. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że tygecyklina nie jest kompetycyjnym 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). Możliwe zagrożenie dla ludzi pozostaje nieznane. Podobnie jak antybiotyki tetracyklinowe tygecyklina może powodować trwałe uszkodzenie zębów (przebarwienie i uszkodzenie szkliwa) oraz opóźnienie procesu kostnienia u płodów narażonych na działanie produktu w macicy 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 pacjentki tego wymaga.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tygecyklina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tygecykliny/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią bądź czy przerwać leczenie tygecykliną/wstrzymać się z jego rozpoczęciem, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści 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 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.

## **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 nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, które zwykle występowały we wczesnej fazie leczenia (1 i 2 dzień).

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

| <b>Klasyfikacja organów i narządów</b>      | <b>Bardzo często <math>\geq 1/10</math></b> | <b>Często <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math></b>   | <b>Niezbyst często <math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math></b>                | <b>Częstość nieznana nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b> |
|---|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia                       |   | Posocznica i 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          |   |   |   | reakcje anafilaktyczne i 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 wątroby i dróg żółciowych        |   | zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AIAT) w surowicy hiperbilirubinemia | żółtaczka, 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  | stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu   |   |

|  |  |   |   |  |
|--|--|---|---|--|
|  |  | głowy   | wstrzyknięcia,<br>obrzęk w miejscu<br>wstrzyknięcia,<br>zapalenie<br>żył w miejscu<br>wstrzyknięcia |  |
| Badania<br>diagnostyczne                                     |  | zwiększenie<br>aktywności<br>amylazy w<br>surowicy,<br>zwiększenie<br>stężenia azotu<br>mocznikowego we<br>krwi |   |  |
| *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 niewrażliwych mikroorganizmów, 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 wewnątrzbrzusznych 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, które z kolei wywoływały te zaburzenia częściej podczas leczenia.

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

U niemowląt leczonych tetracyklinami zgłaszano nadciśnienie śródczaszkowe z możliwością wystąpienia takich objawów jak bóle głowy, wymioty, zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, mroczki, podwójne widzenie lub trwała utrata wzroku.



### 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 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 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, e-mail: ndl@urpl.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, 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 (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 *Proteae* i u *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeny z rodziny *Proteae* (*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 (MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST):

*Staphylococcus* spp.: W ≤ 0,5 mg/l; O > 0,5 mg/l

*Streptococcus* spp. z wyjątkiem *S. pneumoniae*: W ≤ 0,25 mg/l; O > 0,5 mg/l

*Enterococcus* spp.: W ≤ 0,25 mg/l; O > 0,5 mg/l

*Enterobacteriaceae*: W ≤ 1(^)mg/l; O > 2 mg/l

(^) 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 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. Jednakże w badaniach klinicznych wykazano odpowiedź na leczenie tygecykliną wewnątrzbrzusznym zakażeniem florą mieszaną.

#### 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>  |
| <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u><br/> <i>Enterococcus</i> spp. †<br/> <i>Staphylococcus aureus</i>*<br/> <i>Staphylococcus epidermidis</i><br/> <i>Staphylococcus haemolyticus</i><br/> <i>Streptococcus agalactiae</i>*<br/> <i>Streptococcus</i> grupy <i>anginosus</i>* (w tym <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> i <i>S. constellatus</i>)<br/> <i>Streptococcus pyogenes</i>*<br/> Paciorkowce grupy <i>Viridans</i></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u><br/> <i>Citrobacter freundii</i>*<br/> <i>Citrobacter koseri</i><br/> <i>Escherichia coli</i>*<br/> <i>Klebsiella oxytoca</i>*</p> <p><u>Bakterie beztlenowe</u><br/> <i>Clostridium perfringens</i> †<br/> <i>Peptostreptococcus</i> spp. †<br/> <i>Prevotella</i> spp.</p> |
| <b>Gatunki bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta</b>  |
| <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u><br/> <i>Acinetobacter baumannii</i><br/> <i>Burkholderia cepacia</i><br/> <i>Enterobacter aerogenes</i><br/> <i>Enterobacter cloacae</i>*<br/> <i>Klebsiella pneumoniae</i>*<br/> <i>Morganella morganii</i><br/> <i>Proteus</i> spp.<br/> <i>Providencia</i> spp.</p>   |
| <b>Drobnoustroje</b>  |
| <p><i>Serratia marcescens</i><br/> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Bakterie beztlenowe</u><br/> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> †</p>   |
| <b>Organizmy wykazujące oporność naturalną</b>  |
| <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u><br/> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>   |

\* 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 objętej zamiarem leczenia (mITT, ang. modified intent-to-treat) 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)   |
| Ogółem                                      | 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 dostępność biologiczna 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 <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<sub>max</sub>) 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 ( $AUC_{0-12\text{ h}}$ ) w stanie stacjonarnym wyniosło 2 349±850 ng•h/ml.

### Biotransformacja

Ocenia się, że średnio mniej niż 20% tygecykliny podlega metabolizmowi przed wydalaniem. Po podaniu tygecykliny znakowanej izotopem  $^{14}\text{C}$  zdrowym ochotnikom płci męskiej stwierdzono, że głównym źródłem izotopu  $^{14}\text{C}$  w moczu i stolcu była niezmiennona 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.

### Wydalenie

Wartość odzysku pełnej dawki radioaktywności w kale i moczu po podaniu tygecykliny znakowanej izotopem  $^{14}\text{C}$  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 wydalenie 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 glikoproteiny P, co stwierdzono na podstawie badania *in vitro* z zastosowaniem linii komórek z nadekspresją glikoproteiny P. Możliwy udział transportu, odbywającego się za pośrednictwem glikoproteiny P, w rozmieszczeniu tygecykliny *in vivo* nie jest znany. Jednoczesne podawanie inhibitorów glikoproteiny P (np. ketokonazolu lub cyklosporyny) lub induktorów glikoproteiny P (np. ryfampicyny) może mieć wpływ na farmakokinetykę tygecykliny.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono zmian właściwości farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki tygecykliny. 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 pod względem właściwości farmakokinetycznych 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 (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 zamieszczono w tabeli poniżej.

| <b>Dawka znormalizowana do 1 mg/kg mc., średnia ± odchylenie standardowe, Cmax i AUC tygecykliny u dzieci</b> |    |              |                |
|---|----|--------------|----------------|
| Wiek (lata)   | N  | Cmax (ng/ml) | AUC (ng•h/ml)* |
| Dawka pojedyncza  |    |              |                |
| 8 – 11  | 8  | 3381 ± 6637  | 4034 ± 2874    |
| 12 – 16   | 16 | 8508 ± 11433 | 7026 ± 4088    |
| Dawka wielokrotna   |    |              |                |
| 8 – 11  | 42 | 1911 ± 3032  | 2404 ± 1000    |
| * AUC <sub>0-∞</sub> po podaniu dawki pojedynczej, AUC <sub>0-12h</sub> po podaniu dawek wielokrotnych        |    |              |                |

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

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. 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 przeprowadzonych na szczurach i psach 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 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 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 szczurzych i króliczych płodów (wraz z opóźnieniem procesu kostnienia) oraz utratę płodów u królików. Tygecyklina nie działała teratogenicznie 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 dobowo 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 dobowo stosowana u ludzi.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tygecyklina znakowania 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 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

L-arginina

Kwas solny (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,

ezoneprazol, omeprazol i roztwory dożylnie, 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 po zmieszaniu z 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy. Produkt można przechowywać w lodówce w temperaturze od 2° do 8°C przez okres do 48 godzin po natychmiastowym przeniesieniu otrzymanego roztworu do worka do wlewów dożylnych.

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy zastosować natychmiast po przygotowaniu.

Jeżeli lek nie zostanie podany natychmiast, użytkownik staje się odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Informacje na temat przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji podano w punkcie 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”, w tekturowym pudełku. Tygecyklina jest dostarczana w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 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, liofilizowany proszek należy rozpuścić w 5,3 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wstrzykiwań, lub roztworze Ringera z dodatkiem mleczanu do wstrzykiwań. Należy ostrożnie obracać fiolkę, aż do rozpuszczenia produktu leczniczego. Następnie należy niezwłocznie pobrać 5 ml otrzymanego roztworu z fiolki i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego, stosownego pojemnika na płyn infuzyjny dostępnego w szpitalu (np. szklanej butelki).

W celu sporządzenia dawki 100 mg należy rozpuścić proszek z dwóch fiolek i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego, stosownego pojemnika na płyn infuzyjny dostępnego w szpitalu (np. szklanej butelki). Uwaga: W fiolce znajduje się nadmiar leku wynoszący 6%. W związku z tym 5 ml otrzymanego roztworu odpowiada 50 mg substancji czynnej. Otrzymany roztwór powinien mieć barwę żółtą do pomarańczowej; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić. Przed zastosowaniem produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego należy sprawdzać wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmian barwy (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 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 wspólny przewód 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: 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 podawanego przez łącznik typu Y po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań z następującymi produktami leczniczymi lub rozcieńczalnikami: amikacyna, dobutamina, chlorowodorek dopaminy, gentamycyna, haloperidol, roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu, chlorowodorek lidokainy, metoklopramid, morfina, norepinefryna, piperacylina z tazobaktamem (z EDTA), chlorek potasu, propofol, chlorowodorek ranitydiny, teofilina oraz tobramycyna.

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

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

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

24309

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 październik 2017

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

01/2020