

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tygacil 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 5 ml fiolka produktu Tygacil zawiera 50 mg tygecykliny. Po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu zawiera 10 mg tygecykliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do sporządzania płynu do infuzji).

Liofilizowany proszek lub krążek, barwy pomarańczowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tygacil jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych (patrz punkt 4.4 oraz 5.1):

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich, wyłączając zakażenia stopy cukrzycowej (patrz punkt 4.4)
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne.

Tygacil należy stosować jedynie wtedy, gdy wiadomo lub podejrzewa się, że postępowanie alternatywne nie jest właściwe (patrz punkt 4.4 oraz 4.8).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania preparatów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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 reakcji pacjenta na leczenie.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) należy zastosować dawkę nasycającą (100 mg) i zmniejszyć dawkę podtrzymującą do 25 mg co 12 godzin. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień 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 modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ani u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tygacil u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4). Dostępne dane opisano w punkcie 5.2, jednakże na ich podstawie nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Tygacil jest przeznaczony wyłącznie do podawania we wlewie dożylnym trwającym 30 do 60 minut (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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, szpitalnymi zapaleniami płuc oraz w badaniach nad opornymi patogenami, stwierdzono większą liczbę zgonów wśród pacjentów leczonych produktem Tygacil w porównaniu z grupą kontrolną leczoną aktywnym lekiem porównawczym. Przyczyny tych wyników pozostają niewyjaśnione, nie można jednak wykluczyć słabszej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa stosowania niż badanych leków porównawczych.

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 produktem Tygacil okaże się, że u pacjenta występuje ognisko zakażenia inne niż powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich czy powikłane zakażenie wewnątrzbrzuszne, należy rozważyć wdrożenie alternatywnej antybiotykoterapii, o wykazanej skuteczności w leczeniu takiego zakażenia.

Nie jest zatwierdzone stosowanie produktu Tygacil we wskazaniach klinicznych innych niż powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne. Nie zaleca się stosowania produktu Tygacil we wskazaniach innych niż zatwierdzone.

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

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 rozważyć możliwy wpływ tygecykliny (patrz punkt 4.8).

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 azotu mocznikowego (BUN, ang. blood urea nitrogen), azotemii, kwasicy oraz hiperfosfatemii (patrz punkt 4.8).

Ostre zapalenie trzustki, niekiedy ciężkie, występowało (częstość: niezbyt często) w związku z leczeniem tygecykliną (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących tygecyklinę, u których wystąpiły objawy przedmiotowe lub podmiotowe lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych sugerujące 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.

Doświadczenia dotyczące leczenia zakażeń tygecykliną u pacjentów z ciężkimi współistniejącymi chorobami są ograniczone.

W badaniach klinicznych dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało zapalenie tkanki podskórnej (59%) i duże ropnie (27,5%). Do badań nie zakwalifikowano pacjentów z ciężkimi współistniejącymi chorobami, 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 (20%), choroba naczyń obwodowych (7%), nadużywanie dożylnych substancji psychoaktywnych (2%) oraz zakażenie wirusem HIV (1%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriamią (3%) 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 powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego (51%) oraz — rzadziej — powikłane zapalenie pęcherzyka żółciowego (14%), ropień wewnątrzbrzuszny (10%), perforacja ściany jelita (10%) oraz występujące przed upływem 24 godzin zakażenie w następstwie perforacji wrzodu żołądka lub dwunastnicy (5%). U 76% spośród tych pacjentów współwystępowało rozlane, wymagające interwencji chirurgicznej, zapalenie otrzewnej. Do badań zakwalifikowano niewielką liczbę pacjentów z ciężkimi współistniejącymi chorobami, jak osłabienie odporności, pacjentów z wynikiem >15 w skali APACHE II (4%) lub pacjentów z mnogimi ropniami wewnątrzbrzuszными, w których konieczne jest leczenie chirurgiczne (10%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriamią (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 powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (cIAI, ang. complicated intra-abdominal infections) na skutek jawnej klinicznie perforacji ściany jelita lub u pacjentów z rozwijającą się posocznicą lub wstrząsem septycznym (patrz punkt 4.8).

Wpływ zastojów 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.

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 przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu. Rozpoznanie to należy zatem wziąć pod uwagę u pacjentów z biegunką występującą w trakcie lub po zakończeniu leczenia jakimkolwiek produktem przeciwbakteryjnym (patrz punkt 4.8).

Stosowanie tygecykliny może prowadzić do nadmiernego wzrostu organizmów opornych na leczenie, w tym grzybów. W trakcie leczenia należy starannie monitorować stan pacjentów (patrz punkt 4.8). Wyniki badań z zastosowaniem tygecykliny u szczurów wykazały odbarwienie kości. Stosowanie tygecykliny u ludzi w okresie rozwoju zębów może być związane z trwałym odbarwieniem zębów (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać produktu Tygacil dzieciom w wieku poniżej 8 lat z uwagi na ryzyko przebarwienia zębów. Tygacil nie jest zalecany do stosowania u młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2 i 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Jednoczesne podawanie tygecykliny i warfaryny (w jednorazowej dawce 25 mg) zdrowym osobnikom prowadziło do zmniejszenia klirensu R-warfaryny i S-warfaryny odpowiednio o 40% i 23% oraz zwiększenia pola pod krzywą AUC odpowiednio o 68% i 29%. Mechanizm 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 czasu 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 koagulacji (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 izoform CYP-450 nie wpływają na klirens tygecykliny. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że tygecyklina nie jest ani kompetycyjnym inhibitorem 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.

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 działania antykoncepcyjnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tygecykliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że tygecyklina może uszkadzać płód, jeśli jest podawana w czasie ciąży (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 leku *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 jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy przenika do mleka u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały, że tygecyklina przenika do mleka samic szczurów. Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka, należy zachować ostrożność i rozważyć przerwanie karmienia piersią (patrz punkt 5.3).

Płodność

Na podstawie analizy pola pod krzywą stężenia produktu 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 AUC u samic szczura nie stwierdzono wpływu leku 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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem tygecykliny 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

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych III fazy uczestniczyło łącznie 1415 pacjentów leczonych tygecykliną. U około 41% pacjentów otrzymujących tygecyklinę opisywano działania niepożądane. U 5% pacjentów leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji niepożądanych.

W badaniach klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były przemijające nudności (20%) i wymioty (14%), zwykle występujące we wczesnej fazie leczenia (1. i 2. dzień), i miały na ogół nasilenie lekkie lub umiarkowane.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Tygacil, zaobserwowane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Kategorie częstości określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu Tygacil do obrotu, pochodzące z raportów spontanicznych, w których częstość występowania nie może być określona, zostały zakwalifikowane do grupy o nieznanym częstości.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie płuc, ropień, zakażenia.

Niezbyt często: posocznica lub wstrząs septyczny.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), wydłużenie czasu protrombinowego (PT).

Niezbyt często: zwiększenie wartości INR (ang. international normalized ratio).

Częstość nieznana: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hipoglikemia.

Niezbyt często: hipoproteinemia.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy.

Zaburzenia naczyniowe

Często: zapalenie żył.

Niezbyt często: zakrzepowe zapalenie żył.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty, biegunka.

Często: ból brzucha, niestrawność, jadłowstręt.

Niezbyt często: ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia.

Niezbyt często: żółtaczka, uszkodzenie wątroby, przeważnie z zastojem żółci.

Częstość nieznana: niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka.

Częstość nieznana: ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból głowy.

Niezbyt często: odczyn, stan zapalny, ból, obrzęk, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia.

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie aktywności amylazy w osoczu, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Działanie charakterystyczne dla antybiotyków

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego o przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4).

Nadmierny wzrost niewrażliwych organizmów, w tym grzybów (patrz punkt 4.4).

Działanie 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, 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).

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem, w badaniach klinicznych III fazy zgłaszano częściej u pacjentów leczonych tygecykliną (6,7%) niż w grupach kontrolnych leczonych aktywnym lekiem porównawczym (4,6%). Stwierdzono znaczącą różnicę w częstości występowania posocznicy lub wstrząsu septycznego po zastosowaniu tygecykliny (1,5%) w porównaniu z aktywnym lekiem porównawczym (0,5%).

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

We wszystkich badaniach III i IV fazy, dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych, 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 jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące z badania farmakodynamiki z zastosowaniem dawek wielokrotnych (patrz punkt 5.2). W badaniu tym nie zaobserwowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych związanych z tygecykliną.

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.

Sposób 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 (ang. MIC) obserwowano 2-krotne (w skali logarytmicznej) zmniejszenie liczebności kolonii *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

Mechanizm oporności

Tygecyklina jest w stanie pokonać dwa główne mechanizmy oporności na tetracykliny – ochrony rybosomu i pompy usuwającej lek z komórki bakteryjnej (ang. efflux). Wykazano występowanie oporności krzyżowej pomiędzy tygecykliną i opornymi na minocyklinę wyizolowanymi szczepami *Enterobacteriaceae*, wywołane działaniem opornych na wiele leków (MDR, ang. multi drug resistance) pomp usuwających lek z komórki. Pomiędzy tygecykliną i większością grup antybiotyków nie występuje oporność krzyżowa, polegająca na zmianie miejsca docelowego działania antybiotyku.

Tygecyklina jest podatna na uszkodzenia przez kodowane chromosomalnie wielolekowe pompy usuwające produkt z komórki u bakterii z rodziny *Proteae* i *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, ang. minimum inhibitory concentration) ustalone przez 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 zmniejszone działanie na *Proteus*, *Providencia* i *Morganella* spp.

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

Istnieją ograniczone dowody na skuteczność kliniczną tygecykliny wobec enterokoków. Tym niemniej w badaniach klinicznych wykazano odpowiedź na leczenie tygecykliną wewnątrzbrzusznych 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 dotyczących oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli ze względu na występujący lokalnie rozkład oporności zastosowanie produktu w co najmniej kilku typach zakażeń budzi wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

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

Drobnoustroje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

- * Oznacza gatunki, w przypadku których w badaniach klinicznych wykazano zadowalającą skuteczność leku.
- † Patrz punkt 5.1, *Wartości graniczne*, powyżej.

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 ¹⁴C, stwierdzono dobrą dystrybucję radioaktywności do większości tkanek, przy czym największą całkowitą ekspozycję obserwowano w szpiku kostnym, śliniankach, tarczycy, śledzionie i nerkach. U ludzi objętość dystrybucji tygecykliny w stanie stacjonarnym wynosiła średnio 500 do 700 l (7 do 9 l/kg), co oznacza, że dystrybucja tygecykliny znacznie przekracza objętość osocza, i dochodzi do koncentracji leku 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, stężenie tygecykliny w surowicy w stanie stacjonarnym (C_{max}) wyniosło 866±233 ng/ml w przypadku podawania w 30-minutowej infuzji oraz 634±97 ng/ml w przypadku infuzji 60-minutowej. Pole pod krzywą ($AUC_{0-12\ h}$) w stanie stacjonarnym wyniosło 2349±850 ng•h/ml.

Metabolizm

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

W badaniach *in vitro* wykazano, że tygecyklina nie powoduje kompetycyjnego hamowania metabolizmu następujących 6 izoform 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 braku mechanizmów hamowania tych enzymów CYP.

Wydalanie

Wartość odzysku pełnej dawki radioaktywności w kale i moczu po podaniu tygecykliny znakowanej izotopem ¹⁴C wskazuje, że 59% dawki jest wydalone z żółcią i kałem, a 33% dawki z moczem. Reasumując, główną drogą eliminacji tygecykliny jest wydzielanie z żółcią w niezmiennionej postaci, a glukuronidacja oraz wydalanie przez nerki niezmiennionej 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.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U pacjentów z lekkimi 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).

Niewydolność nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w farmakokinetyce pomiędzy zdrowymi osobami w podeszłym wieku i osobami młodszymi (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tygecykliny w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 8 do <18 lat (patrz punkt 4.2).

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. bez ograniczenia dawki). 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.

Dawka znormalizowana do 1 mg/kg mc., średnia ± odchylenie standardowe, C_{max} i AUC tygecykliny u dzieci			
Wiek (lata)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng x godz./ml)*
Dawka pojedyncza			
8–11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12–16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Dawka wielokrotna			
8–1	47	1899 ± 2954	2833 ± 1557
* AUC _{0-∞} po podaniu dawki pojedynczej, AUC _{0-12 h} po podaniu dawek wielokrotnych			

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

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 informacji na temat pacjentów o masie ciała równej lub większej 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) oraz utratę płodów u królików. Tygecyklina nie działała teratogennie u szczurów i królików. Na podstawie analizy pola pod krzywą stężenia w czasie (AUC), nie stwierdzono wpływu tygecykliny na skuteczność krycia ani na płodność szczurów po zastosowaniu w dawkach 4,7-krotnie większych niż dawka dobową stosowaną u ludzi. Na podstawie AUC u samic szczura nie stwierdzono wpływu produktu na jajniki ani na cykl płodności po zastosowaniu w dawkach 4,7-krotnie większych niż dawka dobową stosowaną u ludzi.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tygecyklina znakowania izotopem ^{14}C szybko przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Ze względu na ograniczoną dostępność biologiczną tygecykliny po podaniu doustnym ogólnoustrojowe narażenie na tygecyklinę 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, sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Następujących substancji czynnych nie należy podawać równocześnie z produktem Tygacil przez ten sam łącznik typu Y: amfoterycyna B, kompleks lipidowy amfoterycyny B i diazepam, ezomeprazol,

omeprazol i roztwory dożylnie, 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

2 lata

Roztwór tygacykliny należy zużyć natychmiast po przygotowaniu i rozcieńczeniu w worku lub innym pojemniku na płyn infuzyjny (np. w szklanej butelce).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki 5 ml z bezbarwnego szkła typu I z korkami z szarej gumy butylowej, zabezpieczonymi zrywalnymi aluminiowymi kapslami. Produkt Tygacil jest dostarczany w opakowaniach zawierających 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Aby uzyskać roztwór tygacykliny o stężeniu 10 mg/ml, liofilizowany proszek należy rozpuścić w 5,3 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wstrzykiwań lub płynie Ringera z mleczanami do wstrzykiwań. Fiolkę należy delikatnie poruszać ruchem okrężnym, 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 mieć barwę żółtą do pomarańczowej; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić. Przed zastosowaniem produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego należy sprawdzić, czy nie zawierają widocznych drobin oraz czy nie doszło do zmiany barwy roztworu (np. na zieloną lub czarną).

Produkt Tygacil można 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 produktu Tygacil 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 tygacykliną i innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku; niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

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 produktu Tygacil, podawanego przez łącznik typu Y, po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, z następującymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami: amikacyna, dobutamina, chlorowoderek dopaminy, gentamycyna, haloperydol, mleczanowy płyn Ringera, chlorowoderek lidokainy, metoklopramid, morfina, noradrenalina, piperacylina z tazobaktamem (postać zawierająca EDTA), potasu chlorek, propofol, chlorowoderek ranitydyny, teofilina i tobramycyna.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/336/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 24 kwietnia 2006

Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2011

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

lub

Wyeth Lederle S.p.A
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Włochy

Ulotka dla Pacjenta dołączona do opakowania produktu leczniczego musi zawierać nazwę oraz adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii do obrotu.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podmiot odpowiedzialny powinien poinformować wszystkich pracowników ochrony zdrowia, którzy prawdopodobnie przepisują lub podają produkt Tygacil, o nowych ważnych zidentyfikowanych zagrożeniach oraz ryzyku związanym ze stosowaniem produktu Tygacil, drogą Komunikatu do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia (DHPC, ang. Direct Healthcare Professional Communication).

W ciągu 1 miesiąca od Decyzji Komisji podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że każda osoba z fachowego personelu medycznego, która prawdopodobnie przepisuje lub podaje produkt Tygacil, zostanie zaproszona do wzięcia udziału w dedykowanym Programie Edukacyjnym, mającym na celu przekazanie naukowej informacji dotyczącej nowych zmian w ChPL (tzn. nowo zidentyfikowane ryzyko nadkażeń, nowe ryzyko braku skuteczności i stosowania poza wskazaniami). Elementy kluczowe tego Programu powinny być wcześniej uzgodnione z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*). Ostateczne materiały Programu powinny zostać zatwierdzone przez kompetentne narodowe organy kompetentne, zgodnie z narodowymi regulacjami.

• INNE WARUNKI

Podmiot odpowiedzialny musi wykonać badania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu (PASS, ang. *Post-Authorisation Safety Study*), mające na celu opisanie jak Tygacil jest przepisywany oraz monitorowanie nadkażeń i wyników leczenia. W tym celu podmiot odpowiedzialny musi wykonać PASS zgodnie z ostatecznym protokołem uzgodnionym z CHMP. Wyniki badań będą dostarczone do drugiego kwartału 2012 roku.

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do wprowadzenia do Planu Zarządzania Ryzykiem zidentyfikowanych powyżej czynności zmniejszających ryzyko oraz PASS. Nowy Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć w ciągu 2 tygodni od Decyzji Komisji.

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie wersją 6.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami, uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Podmiot odpowiedzialny będzie nadal przedstawiać okresowe raporty o bezpieczeństwie, o ile CHMP nie zdecyduje inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNY KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tygacil 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Tygecyklina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 50 mg tygecykliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Każda fiolka zawiera laktozę jednowodną. pH regulowane jest kwasem solnym oraz, jeżeli konieczne, sodu wodorotlenkiem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania roztworu do infuzji

10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy przeczytać ulotkę przed zastosowaniem leku, aby zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi przygotowania i rozcieńczenia.

Do podania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/336/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Tygacil 50 mg proszek do sporządzania infuzji

Tygecyklina

Wyłącznie do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Tygacil 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji tygocyklina

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tygacil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tygacil
3. Jak stosować lek Tygacil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tygacil
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TYGACIL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Tygacil jest antybiotykiem zaliczanym do grupy glicylocyklin, którego działanie polega na hamowaniu wzrostu bakterii wywołujących zakażenia.

Lekarz prowadzący przepisał Tygacil w celu leczenia jednego z następujących rodzajów ciężkich zakażeń:

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (tkanka znajdująca się pod skórą), Tygacil nie jest wskazany w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej.
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

Tygacil należy stosować jedynie wtedy, gdy wiadomo lub podejrzewa się, że inne alternatywne antybiotyki są nieodpowiednie.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TYGACIL

Kiedy nie stosować leku Tygacil

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na tygocyklinę, substancję czynną leku Tygacil. Pacjenci, u których rozpoznano nadwrażliwość na antybiotyki tetracyklinowe (np. minocyklina, doksycyklina i itp.), mogą być również uczuleni na tygocyklinę.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Tygacil

- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się objawów reakcji uczuleniowych.
- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia silnego bólu brzucha, nudności i wymiotów. Mogą to być objawy ostrego zapalenia trzustki.

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli przed rozpoczęciem stosowania leku Tygacil u pacjenta występowała biegunka. Jeśli biegunka wystąpi w trakcie lub po leczeniu, należy niezwłocznie poinformować lekarza. Nie należy stosować żadnych leków przeciwbiegunkowych bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
- Należy poinformować lekarza, jeżeli aktualnie lub kiedykolwiek w przeszłości wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu antybiotyków tetracyklinowych (np. nadwrażliwość na światło słoneczne, przebarwienia zębów w okresie ich rozwoju, zapalenie trzustki i zmiany niektórych wyników badań laboratoryjnych wykonywanych w celu oceny krzepliwości krwi).
- W niektórych ciężkich zakażeniach lekarz może rozważyć podawanie leku Tygacil razem z innymi antybiotykami.
- Jeśli pacjent stosuje niektóre leki (określane jako leki przeciwzakrzepowe) mające na celu niedopuszczenie do nadmiernego krzepnięcia krwi, należy poinformować lekarza (patrz Stosowanie z innymi lekami w tej ulotce).
- Jeśli pacjentka przyjmuje tabletki antykoncepcyjne, powinna o tym poinformować lekarza, gdyż może być konieczne zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży podczas stosowania leku Tygacil (patrz Stosowanie z innymi lekami w tej ulotce).
- Należy poinformować lekarza o aktualnych lub występujących w przeszłości chorobach wątroby. W zależności od stanu wątroby lekarz może zmniejszyć dawkę, aby uniknąć wystąpienia działań niepożądanych.
- Chociaż lek Tygacil zwalcza niektóre rodzaje bakterii, to inne rodzaje bakterii i grzybów mogą kontynuować swój wzrost. Takie zjawisko określa się mianem nadkażenia. Lekarz będzie obserwował stan pacjenta w celu rozpoznania i leczenia ewentualnego zakażenia.
- Leku Tygacil nie należy stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). U dzieci w wieku poniżej 8 lat tygacyklina może powodować trwałe uszkodzenie zębów, np. przebarwienie zębów w okresie ich rozwoju.
- Podczas stosowania leku Tygacil przez pacjenta lekarz będzie uważnie kontrolować, czy nie rozwija się inne zakażenie. Jeśli wystąpi kolejne zakażenie, lekarz może przepisać inny antybiotyk.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Tygacil może powodować zwiększenie wartości niektórych parametrów oznaczanych w celu oceny krzepliwości krwi. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli przyjmuje leki zapobiegające nadmiernemu krzepnięciu krwi. W takim przypadku lekarz będzie dokładnie obserwował stan zdrowia pacjenta.

Lek Tygacil może wpływać na działanie tabletek („pigulek”) antykoncepcyjnych. Pacjentka powinna omówić z lekarzem, czy nie ma konieczności stosowania dodatkowej metody zapobiegania ciąży podczas przyjmowania leku Tygacil.

Ciąża i karmienie piersią

Tygacil może być szkodliwy dla płodu. Jeżeli pacjentka jest w ciąży bądź planuje ciążę, przed rozpoczęciem stosowania leku Tygacil powinna poradzić się lekarza.

Nie wiadomo, czy Tygacil przenika do mleka u ludzi. Przed rozpoczęciem karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tygacil może powodować takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy, co może prowadzić do osłabienia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TYGACIL

Tygacil jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zalecana dawka, to początkowo 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin. Lek podawany jest dożylnie (bezpośrednio do krwiobiegu) w czasie od 30 do 60 minut.

Leczenie trwa przeważnie od 5 do 14 dni. O długości okresu leczenia zadecyduje lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tygacil

Jeśli pacjent obawia się, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Tygacil, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Pominięcie zastosowania leku Tygacil

Jeśli pacjent obawia się, że pominięto dawkę leku Tygacil, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Tygacil może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych została podana poniżej i określona w następujący sposób:

bardzo często (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

często (występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów)

niezbyt często (występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

rzadko (występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

bardzo rzadko (występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo częste działania niepożądane:

- nudności, wymioty, biegunka.

Częste działania niepożądane:

- ropień (gromadzenie się ropy), zakażenia,
- wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na zmniejszenie krzepliwości krwi,
- zawroty głowy,
- podrażnienie żył po wstrzyknięciu, mogące powodować ból, odczyn zapalny, obrzęk oraz zakrzepy krwi,
- ból brzucha, niestrawność (ból żołądka), jadłowstręt (utrata apetytu),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia (nadmierna ilość barwnika żółci we krwi),
- świąd (swędzenie), wysypka,
- ból głowy,
- zwiększenie aktywności amylazy (enzymu znajdującego się w gruczołach ślinowych i trzustce) oraz zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi.
- zapalenie płuc,
- małe stężenie cukru we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane:

- posocznica (ciężkie zakażenie organizmu i krwi) lub wstrząs septyczny (stan będący skutkiem posocznicy, mogący prowadzić do zaburzenia funkcjonowania wielu narządów i zgonu),
- małe stężenie białek we krwi,
- ostre zapalenie trzustki (stan zapalny trzustki, mogący powodować silny ból brzucha, nudności i wymioty),
- żółtaczka, zapalenie wątroby,
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, stan zapalny).

Działania niepożądane o nieznanej częstotliwości

- reakcje anafilaktyczne lub rzekomooanafilaktyczne [o przebiegu od lekkiego do ciężkiego, w tym nagła, uogólniona reakcja uczuleniowa mogąca prowadzić do wstrząsu zagrażającego życiu (np. trudności w oddychaniu, spadek ciśnienia krwi, szybkie tętno)],
- mała liczba płytek krwi (co może prowadzić do zwiększonej skłonności do krwawień oraz powstawania siniaków i krwiaków),
- niewydolność wątroby,
- wysypka, która może prowadzić do tworzenia się rozległych pęcherzy oraz łuszczenia się skóry (zespół Stevensa-Johnsona).

W trakcie stosowania większości antybiotyków, w tym również leku Tygacil, może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. Przejawia się ono ciężką, utrzymującą się lub krwawą biegunką, przebiegającą z bólem brzucha lub gorączką, co może być oznaką ciężkiego zapalenia jelit, mogącego wystąpić w trakcie lub po zakończeniu leczenia.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TYGACIL

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie stosować leku Tygacil po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce po (EXP).

Przechowywanie po przygotowaniu roztworu

Roztwór należy przygotować z proszku, rozcieńczyć i natychmiast podać pacjentowi.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Tygacil

Substancją czynną jest tygecyklina. Każda fiolka zawiera 50 mg tygecykliny.

Inne składniki leku to laktoza jednowodna, kwas solny i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Tygacil i co zawiera opakowanie

Tygacil jest dostarczany jako proszek do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce, której zawartość przed rozcieńczeniem ma postać pomarańczowego proszku lub krążka. Fiolki są dostarczane do szpitali w opakowaniach zawierających po 10 sztuk. Proszek w fiolce należy wymieszać z niewielką ilością rozpuszczalnika. Należy ostrożnie obracać fiolkę, aż do rozpuszczenia się leku. Następnie roztwór należy bezzwłocznie pobrać z fiolki i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego pojemnika stosowanego w szpitalu.

Roztwór leku Tygacil po rozpuszczeniu powinien mieć barwę żółtą do pomarańczowej; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić.

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wytwórca:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO92NG
Wielka Brytania

lub

Wyeth Lederle S.p.A
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Österreich
Pfizer Corporation Austria
Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Latvijā
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s
področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania (patrz także punkt 3. JAK STOSOWAĆ TYGACIL w tej ulotce).

Aby uzyskać roztwór tygecykliny o stężeniu 10 mg/ml, liofilizowany proszek należy rozpuścić w 5,3 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wstrzykiwań lub płynie Ringera z mleczanami do wstrzykiwań. Fiolkę należy delikatnie poruszać ruchem okrężnym, aż do rozpuszczenia się substancji czynnej. Następnie należy bezzwłocznie pobrać z fiolki 5 ml przygotowanego roztworu i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki).

W celu sporządzenia dawki 100 mg należy rozpuścić proszek z dwóch fiolek i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki).

Uwaga: w fiolce znajduje się 6% nadmiar substancji, zatem 5 ml przygotowanego roztworu odpowiada 50 mg substancji czynnej. Roztwór po przygotowaniu powinien mieć barwę żółtą do pomarańczowej; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić. Przed zastosowaniem produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego należy sprawdzić, czy nie zawierają widocznych drobin bądź czy nie doszło do zmiany barwy roztworu (np. na zieloną lub czarną).

Lek Tygacil można 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 leku Tygacil 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.

Zgodne roztwory do podawania dożylnego: 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 leku Tygacil, podawanego przez łącznik typu Y po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, z następującymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami: amikacyna, dobutamina, chlorowodorek dopaminy, gentamycyna, haloperydol, mleczanowy płyn Ringera, chlorowodorek lidokainy, metoklopramid, morfina, noradrenalina, piperacylina z tazobaktamem (postać zawierająca EDTA), chlorek potasu, propofol, chlorowodorek ranitydyny, teofilina i tobramycyna.

Leku Tygacil nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, dla których dane dotyczące zgodności nie są dostępne.

Roztwór tygecykliny należy wykorzystać bezpośrednio po przygotowaniu i rozcieńczeniu w worku lub innym pojemniku na płyn infuzyjny (np. w szklanej butelce).

Wyłącznie do użytku jednorazowego — niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.