ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tigecycline Accord 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 5 ml fiolka produktu Tigecycline Accord 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).

Proszek lub krążek barwy pomarańczowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tigecycline Accord jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat (patrz punkty 4.4 oraz 5.1):

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

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

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania preparatów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

<u>Dawkowanie</u>

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

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

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

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

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

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

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

U pacjentów (w tym dzieci i młodzieży) z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) należy zmniejszyć dawkę tygecykliny o 50%. U dorosłych należy zmniejszyć dawkę podtrzymującą do 25 mg co 12 godzin, następującą po dawce nasycającej (100 mg). Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) należy zachować ostrożność i monitorować odpowiedź na leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2).

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci, u których rozpoznano nadwrażliwość na antybiotyki tetracyklinowe, mogą być również uczuleni na tygecyklinę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nadkażenie

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

Wystąpienie nadkażeń, szczególnie szpitalnego zapalenia płuc, wydaje się wiązać z gorszymi wynikami leczenia. Należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występuje nadkażenie. Jeśli po rozpoczęciu leczenia tygecykliną okaże się, że u pacjenta występuje ognisko zakażenia inne niż powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich (cSSTI, ang. complicated skin and soft tissue infection) czy powikłane zakażenie wewnątrzbrzuszne, należy rozważyć wdrożenie alternatywnej antybiotykoterapii, o wykazanej skuteczności w leczeniu takich zakażeń.

Anafilaksja

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

Niewydolność wątroby

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

Antybiotyki tetracyklinowe

Antybiotyki z grupy glicylocyklin mają podobną budowę chemiczną do antybiotyków tetracyklinowych. Działania niepożądane tygecykliny oraz antybiotyków z grupy tetracyklin mogą być podobne i obejmować nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadzi do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego (BUN, ang. blood urea nitrogen), azotemii, kwasicy oraz hiperfosfatemii (patrz punkt 4.8).

Zapalenie trzustki

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

Koagulopatia

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

Choroby występujące jednocześnie

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

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

powodujące osłabienie odporności, pacjentów z zakażonymi owrzodzeniami odleżynowymi lub pacjentów z zakażeniami wymagającymi leczenia dłużej niż 14 dni (np. z martwiczym zapaleniem powięzi). Do badań zakwalifikowano jedynie ograniczoną liczbę pacjentów z dodatkowymi czynnikami obciążającymi, jak cukrzyca (25,8%), choroba naczyń obwodowych (10,4%), nadużywanie dożylnych substancji psychoaktywnych (4,0%) oraz zakażenie wirusem HIV (1,2%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriemią (3,4%) są również ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Wyniki dużego badania u pacjentów z zakażeniem stopy cukrzycowej wykazały, że tygecyklina była mniej skuteczna niż lek porównawczy i dlatego nie jest wskazana do stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.1).

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

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

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

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

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

Wyniki badań z zastosowaniem tygecykliny u szczurów wykazały przebarwienie kości. Stosowanie tygecykliny u ludzi w okresie rozwoju zębów może być związane z trwałym przebarwieniem zębów (patrz punkt 4.8).

<u>Dzieci i młodzież</u>

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

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

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

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

Nie należy podawać produktu Tigecycline Accord dzieciom w wieku poniżej 8 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej oraz z uwagi na to, że tygecyklina może powodować trwałe przebarwienie zębów (patrz punkt 4.8).

Tigecycline Accord zawiera sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Jednoczesne podawanie tygecykliny i warfaryny (w jednorazowej dawce 25 mg) zdrowym osobnikom prowadziło do zmniejszenia klirensu R-warfaryny i S-warfaryny odpowiednio o 40% i 23% oraz zwiększenia pola pod krzywą AUC odpowiednio o 68% i 29%. Mechanizm tego zjawiska nie został dotychczas wyjaśniony. W oparciu o dostępne dane uważa się, że ta interakcja nie może powodować znaczących zmian wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. international normalized ratio). Jednakże tygecyklina może powodować wydłużenie czasu protrombinowego (PT, ang. prothrombin time) oraz częściowo aktywowanej tromboplastyny (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 izoenzymów CYP-450 nie wpływają na klirens tygecykliny. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że tygecyklina nie jest ani kompetycyjnym, ani nieodwracalnym inhibitorem enzymów CYP-450 (patrz punkt 5.2).

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

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

Jednoczesne stosowanie tygecykliny i inhibitorów kalcyneuryny, takich jak takrolimus lub cyklosporyna, może prowadzić do zwiększenia najmniejszych stężeń tych inhibitorów w surowicy. W związku z tym podczas leczenia tygecykliną u pacjentów należy monitorować stężenie inhibitora kalcyneuryny w surowicy, aby nie dopuścić do toksycznego działania produktu leczniczego.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tygecykliny u kobiet w okresie ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ tygecykliny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Podobnie jak antybiotyki tetracyklinowe, tygecyklina może powodować trwałe uszkodzenie zębów (przebarwienie i ubytek szkliwa) oraz opóźnienie procesu kostnienia u płodów, narażonych na działanie produktu *in utero* w drugiej połowie ciąży, a także u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na odkładanie się antybiotyku w tkankach o szybkim cyklu metabolicznym wapnia oraz tworzenie kompleksów chelatowych z wapniem (patrz punkt 4.4). Tygecykliny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tygecykliny.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych III i IV fazy uczestniczyło łącznie 2 393 pacjentów z cSSTI i cIAI, leczonych tygecykliną.

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często (≥1/10)**	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)**	**Rzadko (≥ 1/10,000 do < 1/1,000)**	**Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		posocznica lub wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ropień, zakażenia			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		wydłużenie czasu częściowo aktywowanej tromboplastyny (aPTT), wydłużenie czasu protrombinowego (PT)	małopłytkowość, zwiększenie wartości INR (ang. *international normalized ratio*)	hipofibrynogenemia	
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne* (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia, hipoproteinemia			
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia naczyniowe		zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka	ból brzucha, niestrawność, jadłowstręt	ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT) 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*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10,000 do < 1/1,000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zaburzenia gojenia się ran, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy	stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia		
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności amylazy w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi			
*Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu					

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Nadmierne namnażanie się niewrażliwych mikroorganizmów, w tym grzybów (patrz punkt 4.4).

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

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

W badaniach klinicznych III i IV fazy, dotyczących cSSTI i cIAI, ciężkie działania niepożądane związane z zakażeniem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych tygecykliną (7,1%) niż w grupach kontrolnych, leczonych lekiem porównawczym (5,3%). Stwierdzono znaczącą różnicę w częstości występowania posocznicy lub wstrząsu septycznego u pacjentów leczonych tygecykliną (2,2%) w porównaniu z lekiem porównawczym (1,1%).

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

We wszystkich badaniach III i IV fazy, dotyczących cSSTI i cIAI, zgon nastąpił u 2,4% (54/2216) pacjentów otrzymujących tygecyklinę i u 1,7% (37/2206) pacjentów otrzymujących leki porównawcze.

Dzieci i młodzież

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

W otwartym badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem coraz większych, pojedynczych dawek tygecykliny, oceniano bezpieczeństwo stosowania tego produktu u 25 dzieci w wieku od 8 do 16 lat, u których niedawno wyleczono zakażenie. Profil działań niepożądanych tygecykliny u tych 25 dzieci był zasadniczo zgodny z obserwowanym u dorosłych.
Bezpieczeństwo stosowania tygecykliny oceniano również w otwartym badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem coraz większych, wielokrotnych dawek leku u 58 dzieci w wieku od 8 do 11 lat z cSSTI (n=15), cIAI (n=24) lub pozaszpitalnym zapaleniem płuc (n=19). Profil działań niepożądanych u tych 58 pacjentów był zasadniczo zgodny z obserwowanym u dorosłych, z wyjątkiem nudności (48,3%), wymiotów (46,6%) i zwiększonej aktywności lipazy w surowicy (6,9%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Tygecyklina, antybiotyk glicylocyklinowy, hamuje proces translacji białek w komórkach bakterii poprzez wiązanie się z podjednostką 30S rybosomu i blokowanie przyłączania cząsteczek aminoacylo-tRNA do miejsca A rybosomu. Zapobiega to wbudowywaniu reszt aminokwasowych do wydłużających się łańcuchów peptydowych.

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

Mechanizm oporności

Tygecyklina jest w stanie pokonać dwa główne mechanizmy oporności na tetracykliny – ochrony rybosomu i pompy usuwającej antybiotyk z komórki bakteryjnej (ang. efflux). Jednakże u opornych na minocyklinę wyizolowanych szczepów *Enterobacterales* wykazano występowanie oporności krzyżowej z tygecykliną. Oporność ta wywołana jest działaniem pomp usuwających lek z komórki i warunkujących tzw. wielolekooporność (MDR, ang. multi drug resistance). 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 *Proteeae* i u *Pseudomonas aeruginosa.* Patogeny z rodziny *Proteeae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. i *Morganella* spp.) na ogół wykazują mniejszą wrażliwość na działanie tygecykliny, niż inni przedstawiciele *Enterobacterales.* Obniżenie wrażliwości w obu grupach przypisuje się nadekspresji niespecyficznej wielolekowej pompy AcrAB. Zmniejszenie wrażliwości *Acinetobacter baumannii* przypisuje się nadekspresji pompy AdeABC.

Działanie przeciwbakteryjne w przypadku stosowania z innymi lekami przeciwbakteryjnymi.

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

Wartości graniczne badania wrażliwości
Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla <INN>. Są one wymienione tutaj:
<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

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

Istnieją ograniczone dowody na skuteczność kliniczną tygecykliny wobec enterokoków. 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 na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli, ze względu na występujący lokalnie rozkład oporności, zastosowanie produktu w co najmniej kilku typach zakażeń budzi wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

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

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

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

Elektrofizjologia serca

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

Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu z zastosowaniem coraz większych, wielokrotnych dawek tygecykliny (0,75; 1 lub 1,25 mg/kg mc.) lek ten podawano 39 dzieciom w wieku od 8 do 11 lat z cIAI lub cSSTI. Wszyscy pacjenci otrzymywali tygecyklinę dożylnie przez minimum 3 kolejne dni, a maksymalnie przez 14

kolejnych dni. Możliwa była zmiana stosowanego leczenia na antybiotyk doustny, począwszy od dnia 4.

Wyleczenie kliniczne oceniano po upływie 10–21 dni od podania ostatniej dawki produktu. Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej w zmodyfikowanej populacji objętej zamiarem leczenia (mITT, ang. modified intent-to-treat) przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyleczenie kliniczne, populacja mITT			
	0,75 mg/kg mc.	1 mg/kg mc.	1,25 mg/kg mc.
Wskazanie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Ogółem	9/10 (90,0)	8/13 (62,0%)	12/16 (75,0)

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tygecyklina jest podawana dożylnie, dlatego jej dostępność biologiczna wynosi 100%.

Dystrybucja

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

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

Brak danych potwierdzających, że tygecyklina może przenikać przez barierę krew-mózg u ludzi.

W badaniach klinicznych, dotyczących właściwości farmakologicznych podczas stosowania zalecanego schematu dawkowania: początkowo 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin, maksymalne stężenie tygecykliny w surowicy w stanie stacjonarnym (C_{max}) wyniosło 866±233 ng/ml w przypadku podawania w 30-minutowej infuzji oraz 634±97 ng/ml w przypadku infuzji 60-minutowej. Pole pod krzywą ($AUC_{0\text{-}12\,h}$) 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 ^{14}C zdrowym mężczyznom ochotnikom stwierdzono, że głównym źródłem izotopu ^{14}C w moczu i stolcu była niezmieniona tygecyklina; wykazano również obecność glukuronidu, metabolitu N-acetylowego oraz epimeru tygecykliny.

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

Eliminacja

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

Klirens całkowity tygecykliny po podaniu dożylnym wynosi 24 l/h, 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 godziny, przy czym istnieje znaczna zmienność osobnicza.

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

Dawka znormalizowana do 1 mg/kg mc., średnia ± odchylenie standardowe, C_{max} i AUC tygecykliny u dzieci			
Wiek (lata)	N	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Dawka pojedyncza			
8–11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12–16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Dawka wielokrotna			
8–11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* $AUC_{0-\infty}$ 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•h/mL.

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

U kilkorga dzieci w tych badaniach obserwowano większe wartości C_{max} niż u dorosłych pacjentów. Dlatego też należy zwracać uwagę na szybkość wlewu tygecykliny u dzieci i młodzieży.

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

Rasa
Nie stwierdzono różnic klirensu tygecykliny w zależności od rasy.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności u szczurów i psów, z zastosowaniem dawek wielokrotnych, powodujących narażenie przekraczające odpowiednio 8- oraz 10-krotnie narażenie występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi (oceniane na podstawie pola pod krzywą), obserwowano zmniejszenie liczby komórek limfoidalnych lub zanik węzłów chłonnych, śledziony i grasicy, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, retikulocytów, leukocytów i płytek krwi, związane ze zmniejszeniem liczby komórek szpiku kostnego, oraz działania niepożądane na nerki i układ pokarmowy. Wykazano, że zaburzenia te były przemijające i ustępowały po 2 tygodniach leczenia.

Po 2 tygodniach leczenia u szczurów obserwowano nieodwracalne przebarwienie kości.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tygecyklina przenika przez barierę łożyska i wykrywana jest w tkankach płodu. W badaniach toksycznego wpływu tygecykliny na reprodukcję, obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów u szczurów i królików (wraz z opóźnieniem procesu kostnienia). Tygecyklina nie działała teratogennie u szczurów i królików.
Na podstawie AUC, nie stwierdzono wpływu tygecykliny na skuteczność krycia ani na płodność szczurów po narażeniu do 4,7-krotnie większym niż występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi. Na podstawie AUC, u samic szczura nie stwierdzono wpływu produktu na jajniki ani na cykl płodności po narażeniu do 4,7-krotnie większym niż występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tygecyklina 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

Maltoza jednowodna
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, ezomeprazol, omeprazol i roztwory dożylne, których zastosowanie może prowadzić do podwyższenia pH powyżej 7.

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji: Wykazano, że produkt po rekonstytucji zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 20–25°C. Ze względów mikrobiologicznych produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien wówczas być dłuższy niż czas podany powyżej dla zachowania trwałości chemicznej i fizycznej.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że produkt po rozcieńczeniu zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny, jeśli jest przechowywany w temperaturze 20–25°C, i przez 48 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2–8°C. Ze względów mikrobiologicznych produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien wówczas być dłuższy niż czas podany powyżej dla zachowania trwałości chemicznej i fizycznej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki 10 ml z bezbarwnego szkła typu I z szarym korkiem z kauczuku bromobutylowego, zabezpieczonym aluminiowym kapslem typu *flip-off*.
Opakowania zawierające 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, proszek należy rozpuścić w 5,3 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wstrzykiwań lub płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań. Fiolkę należy delikatnie 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 cząstek stałych oraz czy nie doszło do zmiany barwy roztworu (np. na zieloną lub czarną).

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

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

Zgodne farmaceutycznie roztwory do podawania dożylnego to: 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do wstrzykiwań i płyn Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona, Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1394/001 (10 fiolek)
EU/1/19/1394/002 (1 fiolka)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 kwietnia 2020 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 listopada 2024 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polska

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040, Hiszpania

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Grecja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tigecycline Accord 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
tygecyklina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 50 mg tygecykliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy przeczytać ulotkę przed zastosowaniem leku, aby zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi przygotowania i rozcieńczenia.
Podanie dożylne po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona, Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1394/001 (10 fiolek)
EU/1/19/1394/002 (1 fiolka)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tigecycline Accord 50 mg proszek do sporządzania infuzji
tygecyklina
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

50 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tigecycline Accord 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
tygecyklina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla dorosłego pacjenta i dla dziecka.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Tigecycline Accord i w jakim celu się go stosuje

Tigecycline Accord jest antybiotykiem zaliczanym do grupy glicylocyklin, którego działanie polega na hamowaniu namnażania się bakterii wywołujących zakażenia.

Lekarz prowadzący przepisał Tigecycline Accord dorosłemu pacjentowi lub dziecku w wieku co najmniej 8 lat w celu leczenia jednego z następujących rodzajów ciężkich zakażeń:

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (tkanka znajdująca się pod skórą), z wyłączeniem zakażeń stopy cukrzycowej,

- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

Tigecycline Accord jest stosowany jedynie wtedy, gdy lekarz uważa, że inne antybiotyki są nieodpowiednie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tigecycline Accord

Kiedy nie stosować leku Tigecycline Accord
- Jeśli pacjent ma uczulenie na tygecyklinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Pacjenci, u których rozpoznano uczulenie na antybiotyki tetracyklinowe (np. minocyklina, doksycyklina i itp.), mogą być również uczuleni na tygecyklinę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tigecycline Accord należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:
- Jeżeli u pacjenta rany goją się słabo lub powoli.
- Jeśli przed rozpoczęciem stosowania leku Tigecycline Accord 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.

- 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).
- Jeśli aktualnie występują lub występowały w przeszłości choroby wątroby. W zależności od stanu wątroby, lekarz może zmniejszyć dawkę, aby uniknąć wystąpienia działań niepożądanych.
- Jeśli u pacjenta występuje niedrożność przewodów żółciowych (zastój żółci).
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia krzepnięcia krwi lub jest on leczony lekami przeciwzakrzepowymi, ponieważ lek ten może zaburzać proces krzepnięcia krwi.

Podczas leczenia lekiem Tigecycline Accord:
- 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 (stan zapalny trzustki, mogący powodować silny ból brzucha, nudności i wymioty).
- W niektórych ciężkich zakażeniach lekarz może rozważyć podawanie leku Tigecycline Accord razem z innymi antybiotykami.
- Lekarz będzie uważnie kontrolował, czy nie rozwija się inne zakażenie bakteryjne. Jeśli wystąpi kolejne zakażenie bakteryjne, lekarz może przepisać inny antybiotyk, specyficzny dla tego rodzaju zakażenia.
- Chociaż lek Tigecycline Accord zwalcza niektóre rodzaje bakterii, to inne rodzaje bakterii i grzybów mogą kontynuować swoje namnażanie się. Takie zjawisko określa się mianem nadkażenia. Lekarz będzie obserwował stan pacjenta w celu rozpoznania i leczenia ewentualnego zakażenia.

Dzieci
Leku Tigecycline Accord nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej oraz ponieważ może to powodować trwałe uszkodzenie zębów, takie jak przebarwienia powstające w okresie rozwoju zębów.

Tigecycline Accord a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Tigecycline Accord może powodować zwiększenie wartości niektórych parametrów, oznaczanych w celu oceny krzepliwości krwi. Ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza, jeżeli przyjmuje leki zapobiegające nadmiernemu krzepnięciu krwi (leki przeciwzakrzepowe). W takim przypadku lekarz będzie dokładnie obserwował stan zdrowia pacjenta.

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

Lek Tigecycline Accord może nasilać działanie leków stosowanych w celu osłabienia układu odpornościowego (takich jak takrolimus lub cyklosporyna). Ważne jest, aby pacjent powiedział lekarzowi o przyjmowaniu tych leków, aby można było ściśle monitorować stan pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią
Tigecycline Accord może być szkodliwy dla płodu. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy tygecyklina przenika do mleka ludzkiego. Przed rozpoczęciem karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Tigecycline Accord może powodować takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy, co może prowadzić do osłabienia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Tigecycline Accord zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować lek Tigecycline Accord

Tigecycline Accord jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

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

Zalecana dawka u dzieci w wieku od 8 do <12 lat to 1,2 mg/kg mc., podawana dożylnie co 12 godzin do maksymalnej dawki 50 mg co 12 godzin.

Zalecana dawka u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat to 50 mg co 12 godzin.

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tigecycline Accord
Jeśli pacjent obawia się, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Tigecycline Accord, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Pominięcie zastosowania leku Tigecycline Accord
Jeśli pacjent obawia się, że pominięto dawkę leku Tigecycline Accord, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

4. Możliwe działania niepożądane

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

W trakcie stosowania większości antybiotyków, w tym również leku Tigecycline Accord, 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.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- nudności, wymioty, biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- 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,
- słabe lub powolne gojenie się ran,

- ból głowy,
- zwiększenie aktywności amylazy (enzymu znajdującego się w gruczołach ślinowych i trzustce), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi,
- zapalenie płuc,
- małe stężenie cukru we krwi,
- posocznica (ciężkie zakażenie organizmu i krwi) lub wstrząs septyczny (ciężki stan będący skutkiem posocznicy, mogący prowadzić do zaburzenia funkcjonowania wielu narządów i zgonu),
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, stan zapalny),
- małe stężenie białek we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób):
- ostre zapalenie trzustki (stan zapalny trzustki, mogący powodować silny ból brzucha, nudności i wymioty),
- żółtaczka (żółte zabarwienie skóry), zapalenie wątroby,
- mała liczba płytek krwi (co może prowadzić do zwiększonej skłonności do krwawień oraz powstawania siniaków lub krwiaków).

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):
- małe stężenie we krwi fibrynogenu (białka biorącego udział w krzepnięciu krwi).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (o przebiegu od łagodnego do ciężkiego, w tym nagła, uogólniona reakcja uczuleniowa, mogąca prowadzić do wstrząsu zagrażającego życiu [np. trudności w oddychaniu, spadek ciśnienia krwi, szybkie tętno]),
- niewydolność wątroby,
- wysypka skórna, która może prowadzić do tworzenia się rozległych pęcherzy oraz łuszczenia się skóry (zespół Stevensa-Johnsona),

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tigecycline Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywanie po przygotowaniu roztworu
Po rekonstytucji: Wykazano, że lek po rekonstytucji zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 20–25°C. Ze względów mikrobiologicznych lek należy użyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien wówczas być dłuższy niż czas podany powyżej dla zachowania trwałości chemicznej i fizycznej.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że lek po rozcieńczeniu zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny, jeśli jest przechowywany w temperaturze 20–25°C, i przez 48 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2–8°C. Ze względów mikrobiologicznych lek należy użyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed

użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien wówczas być dłuższy niż czas podany powyżej dla zachowania trwałości chemicznej i fizycznej.

Roztwór leku Tigecycline Accord po rozcieńczeniu powinien mieć barwę żółtą do pomarańczowej; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tigecycline Accord
Substancją czynną jest tygecyklina. Każda fiolka zawiera 50 mg tygecykliny.

Pozostałe składniki to: maltoza jednowodna, kwas solny i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Tigecycline Accord i co zawiera opakowanie
Tigecycline Accord 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 1 fiolkę i 10 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Proszek w fiolce należy wymieszać z niewielką ilością rozpuszczalnika. Należy delikatnie 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, odpowiedniego pojemnika stosowanego w szpitalu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona, Hiszpania

Wytwórcy:
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polska

lub
Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040
Hiszpania

lub
Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Grecja

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {**MM/RRRR**}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania (patrz także punkt **3. Jak stosować lek Tigecycline Accord** w tej ulotce).

Aby uzyskać roztwór tygecykliny o stężeniu 10 mg/ml, proszek należy rozpuścić w 5,3 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wstrzykiwań lub płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań. Fiolkę należy delikatnie 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 cząstek stałych bądź czy nie doszło do zmiany barwy roztworu (np. na zieloną lub czarną).

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

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

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

Po rekonstytucji: Wykazano, że lek po rekonstytucji zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 20–25°C. Ze względów mikrobiologicznych lek należy użyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien wówczas być dłuższy niż czas podany powyżej dla zachowania trwałości chemicznej i fizycznej.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że lek po rozcieńczeniu zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny, jeśli jest przechowywany w temperaturze 20–25°C, i przez 48 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2–8°C. Ze względów mikrobiologicznych lek należy użyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien wówczas być dłuższy niż czas podany powyżej dla zachowania trwałości chemicznej i fizycznej.

Wyłącznie do jednorazowego użycia - niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.