

Tigecycline PHARMLINE (Tygecyklina). Skład i postać: Każda fiołka zawiera 50 mg tygecykliny. Po rekonstytucji, 1 mL roztworu zawiera 10 mg tygecykliny. Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do sporządzania roztworu do infuzji). Proszek barwy pomarańczowej. Roztwór po rekonstytucji jest klarowny, żółto-pomarańczowy, o pH w zakresie 4,5-5,5. **Wskazania:** Produkt leczniczy Tigecycline PHARMLINE jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat, w leczeniu następujących zakażeń: powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI, ang. complicated skin and soft tissue infections), z wyjątkiem zakażeń stopy cukrzycowej; powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne (cIAI, ang. complicated intra-abdominal infections). Produkt leczniczy Tigecycline PHARMLINE należy stosować jedynie wtedy, gdy zastosowanie alternatywnych antybiotyków nie jest właściwe. Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Dorośli. Zalecana dawka dla dorosłych to 100 mg jako dawka początkowa, a następnie 50 mg co 12 godzin przez 5 do 14 dni. Czas trwania terapii ustala się w zależności od nasilenia objawów, lokalizacji zakażenia i odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie. Dzieci i młodzież (w wieku od 8 do 17 lat). Tygecyklina, w leczeniu pacjentów w wieku 8 lat i starszych, może być stosowana wyłącznie po konsultacji z lekarzem posiadającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu chorób zakaźnych. 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. Osoby w podeszłym wieku. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Childa-Pugha) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. U pacjentów (w tym dzieci i młodzieży) z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) należy zmniejszyć dawkę tygecykliny o 50%. U dorosłych, po podaniu dawki nasycającej 100 mg, należy zmniejszyć dawkę do 25 mg podawaną co 12 godzin. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) należy zachować ostrożność i kontrolować odpowiedź na leczenie. Zaburzenia czynności nerek. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ani u pacjentów poddawanych hemodializie. Dzieci i młodzież. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tygecykliny u dzieci w wieku poniżej 8 lat. Dane nie są dostępne. Tygecykliny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na ryzyko przebarwienia zębów. Sposób podawania. Tygecyklina jest przeznaczona wyłącznie do podawania w infuzji dożylniej trwającej od 30 do 60 minut. U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny w infuzji wynosi 60 minut. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci, u których rozpoznano nadwrażliwość na antybiotyki z grupy tetracyklin, mogą być również uczuleni na tygecyklinę. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich (cSSTI), powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzuszными (cIAI, ang. complicated intra-abdominal infection), zakażeniami stopy cukrzycowej, szpitalnym zapaleniem płuc oraz w badaniach nad opornymi patogenami, stwierdzono większą liczbę zgonów wśród pacjentów leczonych tygecykliną w porównaniu z grupą kontrolną, leczoną lekiem porównawczym. Przyczyny tych wyników pozostają niejasne, nie można jednak wykluczyć słabszej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa stosowania tygecykliny, niż badanych leków porównawczych. Nadkażenie. U uczestniczących w badaniach klinicznych pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzuszными (cIAI), zaburzone gojenie się rany chirurgicznej związane było z nadkażeniem. Pacjentów, u których występuje zaburzone gojenie, należy kontrolować pod kątem wykrycia nadkażenia. Pacjenci, u których rozwinęły się nadkażenia, szczególnie szpitalne zapalenie płuc, wydają się osiągać z gorsze wyniki leczenia. Należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występuje nadkażenie. Jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem Tigecycline PHARMLINE okaże się, że u pacjenta występuje ognisko zakażenia inne niż powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich (cSSTI) czy powikłane zakażenie wewnątrzbrzuszne (cIAI), należy rozważyć wdrożenie alternatywnej terapii przeciwbakteryjnej, o udowodnionej skuteczności w leczeniu danego rodzaju zakażenia/zakażeń. Anafilaksja. Po zastosowaniu tygecykliny zgłaszano wystąpienie mogących zagrażać życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidnych. 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 następstwem choroby podstawowej lub równolegle stosowanymi innymi produktami leczniczymi, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ tygecykliny. Antybiotyki z grupy tetracyklin. Antybiotyki z grupy glicylocyklin mają podobną budowę chemiczną do antybiotyków z grupy tetracyklin. Działania niepożądane tygecykliny oraz antybiotyków z grupy tetracyklin mogą być podobne i obejmować nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadzi do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN, ang. blood urea nitrogen), azotemii, kwasicy oraz hiperfosfatemii. Zapalenie trzustki. W związku z leczeniem tygecykliną występowało (częstość: niezbyt często) ostre zapalenie trzustki, niekiedy ciężkie. U pacjentów przyjmujących tygecyklinę, u których wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, wskazujących na ostre zapalenie trzustki, należy rozważyć rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki. Większość z zaobserwowanych przypadków wystąpiła po przynajmniej jednym tygodniu leczenia. Notowane przypadki dotyczyły pacjentów bez znanych czynników ryzyka zapalenia trzustki. Stan pacjentów zazwyczaj poprawiał się po przerwaniu leczenia tygecykliną. 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. Zachowanie szczególnej ostrożności zaleca się u pacjentów w ciężkim stanie oraz u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe. Choroby podstawowe. Doświadczenie dotyczące stosowania tygecykliny w leczeniu zakażeń u pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami podstawowymi jest ograniczone. W badaniach klinicznych dotyczących cSSTI, do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało zapalenie tkanki łącznej (58,6%) i duże ropnie (24,9%). Do badań nie zakwalifikowano pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami podstawowymi, jak choroby powodujące osłabienie odporności, pacjentów z zakażeniami owrzodzeniami odleżynowymi lub pacjentów z zakażeniami wymagającymi leczenia dłużej niż 14 dni (np. z martwiczym zapaleniem powięzi). Do badań zakwalifikowano jedynie ograniczoną liczbę pacjentów z dodatkowymi czynnikami obciążającymi, jak cukrzyca (25,8%), choroba naczyń obwodowych (10,4%), nadużywanie dożylnych substancji psychoaktywnych (4,0%) oraz zakażenie HIV (1,2%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriamią (3,4%) są również ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Wyniki dużego badania u pacjentów z zakażeniem stopy cukrzycowej wykazały, że tygecyklina była mniej skuteczna niż lek porównawczy i dlatego nie jest wskazana do stosowania u tych pacjentów. W badaniach klinicznych dotyczących cIAI, do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego (50,3%) - rzadziej zgłaszano powikłane zapalenie pęcherzyka żółciowego (9,6%), perforację jelita (9,6%), ropień wewnątrzbrzuszny (8,7%), perforację wrzodu żołądka lub dwunastnicy (8,3%), zapalenie otrzewnej (6,2%) i powikłane zapalenie uchyłków (6,0%). 77,8% spośród tych pacjentów wymagało interwencji chirurgicznej z powodu zapalenia otrzewnej. Do badań zakwalifikowano niewielką liczbę pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami podstawowymi, jak osłabienie odporności, pacjentów z wynikiem >15 w skali APACHE II

(3,3%) lub pacjentów z mnogimi ropniami wewnątrzbrzusznymi, u których konieczne jest leczenie chirurgiczne (11,4%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriecią (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 posocznicią lub wstrząsem septycznym. Wpływ zastój żółci na farmakokinetykę tygecykliny nie został dokładnie 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 łagodnego do zagrażającego życiu. Rozpoznanie to należy zatem wziąć pod uwagę u pacjentów z biegunką występującą w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia jakimkolwiek produktem przeciwbakteryjnym. Stosowanie tygecykliny może prowadzić do nadmiernego namnażania się mikroorganizmów opornych na ten antybiotyk, w tym grzybów. W trakcie leczenia należy starannie monitorować stan pacjentów. 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. Dzieci i młodzież. Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem tygecykliny w leczeniu zakażeń u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Dlatego też stosowanie tego produktu leczniczego u dzieci należy ograniczyć do sytuacji klinicznych, w których nie jest dostępne alternatywne leczenie przeciwbakteryjne. Nudności i wymioty są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży. Należy zwrócić uwagę na ryzyko odwodnienia. U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny w infuzji wynosi 60 minut. Ból brzucha jest często zgłaszany u dzieci, podobnie jak u dorosłych. Ból brzucha może wskazywać na zapalenie trzustki. Jeśli rozwinię 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 tygecykliny dzieciom w wieku poniżej 8 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej oraz z uwagi na to, że tygecyklina może powodować trwałe przebarwienie zębów. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. W badaniach klinicznych III i IV fazy uczestniczyło łącznie 2 393 pacjentów z cSSTI i cIAI, leczonych tygecykliną. W badaniach klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem tym produktem leczniczym, były: przemijające nudności (21%) i wymioty (13%), zwykle występujące we wczesnej fazie leczenia (1. i 2. dzień), i miały na ogół nasilenie lekkie lub umiarkowane. Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tygecykliny, zaobserwowanych w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zestawienie działań niepożądanych. Klasyfikacja układów i narządów; Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Często: posocznica lub wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ropień, zakażenia. Zaburzenia krwi i układu chłonnego. Często: wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), wydłużenie czasu protrombinowe-go (PT). Niezbyt często: małopłytkowość, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Rzadko: Hipofibrinogenemia. Zaburzenia układu immunologicznego. Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne[*]. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Często: Hipoglikemia, 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. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AIAT) w surowicy, hiperbilirubinemia. Niezbyt często: żółtaczką, uszkodzenie wątroby, przeważnie z zastojem żółci. Częstość nieznana: niewydolność wątroby[*]. 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: zaburzenia gojenia się ran, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy. Niezbyt często: stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia. Badania diagnostyczne. Często: zwiększenie aktywności amylazy w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN). [*]Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu. Opis wybranych działań niepożądanych. Działania charakterystyczne dla antybiotyków. Rzekombłoniaste zapalenie jelita grubego o przebiegu od łagodnego do zagrażającego życiu. Nadmierne namnażanie się niewrażliwych mikroorganizmów, w tym grzybów. Działania charakterystyczne dla tetracyklin. Antybiotyki z grupy glicylocyklin mają podobną budowę chemiczną do antybiotyków z grupy tetracyklin. 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. Stosowanie tygecykliny w okresie rozwoju zębów może być związane z ich trwałym przebarwieniem. 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 AIAT 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. W badaniach tych nie zaobserwowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych związanych z tygecykliną. W otwartym badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem coraz większych, pojedynczych dawek tygecykliny, oceniano bezpieczeństwo stosowania tego produktu u 25 dzieci w wieku od 8 do 16 lat, u których niedawno wyleczono zakażenie. Profil działań niepożądanych tygecykliny u tych 25 dzieci był zasadniczo zgodny z obserwowanym u dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania tygecykliny oceniano również w otwartym badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem coraz większych, wielokrotnych dawek leku u 58 dzieci w wieku od 8 do 11 lat z cSSTI (n=15), cIAI (n=24) lub pozaszpitalnym zapaleniem płuc (n=19). Profil działań niepożądanych u tych 58 pacjentów był zasadniczo zgodny z obserwowanym u dorosłych, z wyjątkiem nudności (48,3%), wymiotów (46,6%) i zwiększonej aktywności lipazy w surowicy (6,9%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu **Podmiot odpowiedzialny:** Pharmline Company Pozwolenie nr 29404 wydane przez MZ. Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz. ChPL: 2025.11.28