

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Liofilizowany zbrylony proszek lub proszek o barwie pomarańczowej lub pomarańczowoczerwonej, niezawierający widocznych zanieczyszczeń.

Wartość pH przygotowanego roztworu mieści się w zakresie od 4,0 do 6,0, a jego osmolarność wynosi od 240 do 320 mOsm/kg, zależnie od zastosowanego rozpuszczalnika.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tygecyklina jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat (patrz punkty 4.4 i 5.1):

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

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

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecaną dawką dla dorosłych jest dawka początkowa 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin przez 5 do 14 dni.

Czas trwania leczenia powinien zależeć od ciężkości zakażenia, jego lokalizacji oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta.

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

Tygecyklinę stosuje się wyłącznie w leczeniu pacjentów w wieku 8 lat i starszych, po konsultacji z lekarzem z odpowiednim doświadczeniem w leczeniu zakażeń.

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 5 do 14 dni.

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

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Childa-Pugha) modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

U pacjentów (w tym dzieci i młodzieży) z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) dawkę tygecykliny należy zmniejszyć o 50%. Po podaniu dawki nasycającej 100 mg, dawkę dla dorosłych należy zmniejszyć do 25 mg co 12 godzin. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) należy zachować ostrożność i kontrolować ich odpowiedź na leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów poddawanych hemodializie modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tygecykliny u dzieci w wieku poniżej 8 lat. Brak dostępnych danych. Tygecykliny 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

Tygecyklinę podaje się tylko w infuzji dożylniej trwającej od 30 do 60 minut (patrz punkty 4.4 i 6.6). U dzieci i młodzieży preferuje się podawanie tygecykliny w infuzji trwającej 60 minut (patrz punkt 4.4).

Instrukcja przygotowania 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 z nadwrażliwością na antybiotyki z grupy tetracyklin mogą mieć nadwrażliwość na tygecyklinę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach klinicznych dotyczących powikłań zakazań skóry i tkanek miękkich (cSSTI), powikłań zakazań wewnątrzbrzusznych (cIAI), zakazań stopy cukrzycowej, szpitalnego zapalenia płuc oraz w badaniach nad opornymi patogenami, obserwowano większą liczbowo wartość wskaźnika śmiertelności wśród pacjentów leczonych tygecykliną w proszku do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 50 mg niż w grupie kontrolnej otrzymującej lek porównawczy. Przyczyny tych obserwacji pozostają niewyjaśnione, ale nie można wykluczyć mniejszej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa stosowania tygecykliny niż badanych leków porównawczych.

Nadkażenie

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cIAI zaburzenia gojenia się ran chirurgicznych związane były z nadkażeniami. U pacjentów, u których występują zaburzenia gojenia się ran, należy kontrolować, czy nie rozwinęło się nadkażenie (patrz punkt 4.8).

Wydaje się, że u pacjentów, u których doszło do nadkażeń, zwłaszcza szpitalnego zapalenia płuc, wiąże się to z gorszymi wynikami leczenia. Należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występuje nadkażenie. Jeśli po rozpoczęciu leczenia tygecykliną zostanie rozpoznane ognisko zakażenia inne niż

cSSTI lub cIAI, należy rozważyć wdrożenie alternatywnej antybiotykoterapii, której skuteczność w leczeniu takich szczególnych zakażeń została wykazana.

Anafilaksja

Podczas stosowaniu tygecykliny zgłaszano występowanie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Niewydolność wątroby

U pacjentów leczonych tygecykliną notowano przypadki uszkodzenia wątroby, przeważnie spowodowane zastojem żółci, w tym przypadki niewydolności wątroby prowadzące do zgonu. Wprawdzie niewydolność wątroby u pacjentów leczonych tygecykliną może wystąpić w wyniku choroby podstawowej lub jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, należy brać pod uwagę możliwość wpływu tygecykliny (patrz punkt 4.8).

Antybiotyki z grupy tetracyklin

Antybiotyki z grupy glicylocyklin mają podobną budowę chemiczną do tetracyklin. Działania niepożądane tygecykliny i antybiotyków z grupy tetracyklin mogą być podobne i obejmować: nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadziło do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego (BUN), azotemii, kwasicy i 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). Takie rozpoznanie należy brać pod uwagę u pacjentów otrzymujących tygecyklinę, u których wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy albo nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na ostre zapalenie trzustki, należy rozważyć rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki. Większość zgłoszonych przypadków wystąpiła po co najmniej jednym tygodniu leczenia. Opisywano ostre zapalenie trzustki u pacjentów bez znanych czynników ryzyka zapalenia trzustki. Stan pacjentów zwykle poprawiał się po odstawieniu tygecykliny. W razie podejrzenia zapalenia trzustki należy rozważyć przerwanie leczenia tygecykliną.

Istniejące choroby

Doświadczenie dotyczące stosowania tygecykliny w leczeniu zakażeń u pacjentów z istniejącymi ciężkimi chorobami jest ograniczone.

W badaniach klinicznych dotyczących cSSTI, najczęstszym rodzajem zakażenia u pacjentów leczonych tygecykliną było zapalenie tkanki łącznej (58,6%), a po nim duże ropnie (24,9%). Do badań nie włączono pacjentów z ciężką chorobą podstawową, takich jak pacjenci ze zmniejszoną odpornością, pacjenci z zakażeniami owrzodzeniami odleżynowymi lub z zakażeniami wymagającymi leczenia trwającego dłużej niż 14 dni (np. z martwicznym zapaleniem powięzi). Do badań zakwalifikowano ograniczoną liczbę pacjentów ze współistniejącymi czynnikami obciążającymi, jak cukrzyca (25,8%), choroba naczyń obwodowych (10,4%), nadużywanie dożylnie stosowanych narkotyków (4,0%) oraz zakażenie HIV (1,2%). Ograniczone jest również doświadczenie uzyskane u pacjentów ze współistniejącą bakteriemią (3,4%). Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia takich pacjentów. Wyniki dużego badania u pacjentów z zakażeniem stopy cukrzycowej wykazały, że tygecyklina była mniej skuteczna niż lek porównawczy, więc nie zaleca się jej stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.1).

W badaniach klinicznych dotyczących cIAI, najczęstszym rodzajem zakażenia u pacjentów leczonych tygecykliną było powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego (50,3%), a następnie rzadziej zgłaszane 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%). Spośród tych pacjentów u 77,8% występowało wymagające interwencji chirurgicznej zapalenie otrzewnej. W badaniach uczestniczyła niewielka liczba pacjentów z ciężką chorobą podstawową, np. pacjenci z osłabioną odpornością, pacjenci w stanie ocenionym na >15 w skali APACHE II (ang. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (3,3%) lub pacjenci z wymagającymi interwencji chirurgicznej mnogimi ropniami

wewnątrzbrzusznych (11,4%). Doświadczenie dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriami (5,6%) jest również ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Należy rozważyć zastosowanie skojarzonej terapii przeciwbakteryjnej, jeśli tygecyklina ma być podawana pacjentom w ciężkim stanie z cIAI w wyniku jawnej klinicznie perforacji ściany jelita lub u pacjentów z rozwijającą się posocznicą lub wstrząsem septycznym (patrz punkt 4.8).

Nie ustalono właściwie wpływu zastojów żółci na farmakokinetykę tygecykliny. Wydzielanie z żółcią stanowi około 50% całkowitego wydalania tygecykliny. Dlatego stan pacjentów z zastojem żółci należy ściśle kontrolować.

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 wszystkich leków przeciwbakteryjnych zgłaszano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego rozpoznanie takie należy brać pod uwagę u pacjentów, u których biegunka wystąpi w trakcie lub po zakończeniu leczenia jakimkolwiek przeciwbakteryjnym produktem leczniczym (patrz punkt 4.8).

Stosowanie tygecykliny może spowodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów, w tym grzybów. W trakcie leczenia należy uważnie kontrolować stan pacjentów (patrz punkt 4.8).

Badania na szczurach z zastosowaniem tygecykliny wykazały przebarwienie kości. Stosowanie tygecykliny u ludzi w okresie rozwoju zębów może być związane z trwałym ich przebarwieniem (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania 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 stosowanie 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 w infuzji wynosi 60 minut.

Ból brzucha jest często zgłaszany u dzieci, tak jak u dorosłych. Ból brzucha może wskazywać na zapalenie trzustki. W razie jego wystąpienia tygecyklinę należy odstawić.

Przed rozpoczęciem leczenia tygecykliną oraz regularnie w trakcie jej stosowania należy badać czynność wątroby, kontrolować parametry krzepnięcia, wskaźniki hematologiczne oraz aktywność amylazy i lipazy.

Tygecykliny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 8 lat, gdyż brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej oraz istnieje możliwość trwałego przebarwienia zębów przez tygecyklinę (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Jednoczesne podawanie tygecykliny i warfaryny (w jednorazowej dawce 25 mg) zdrowym osobom prowadziło do zmniejszenia klirensu R-warfaryny i S-warfaryny odpowiednio o 40% i 23% oraz do zwiększenia wartości AUC odpowiednio o 68% i 29%. Mechanizm tego zjawiska nie został dotychczas wyjaśniony. Dostępne dane nie wskazują, aby ta interakcja mogła powodować znaczące

zmiany międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Jednak ze względu na to, że tygecyklina może wydłużać czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), u pacjentów otrzymujących jednocześnie tygecyklinę i leki przeciwzakrzepowe należy ściśle kontrolować wyniki istotnych testów koagulacji (patrz punkt 4.4). Warfaryna nie wpływała na profil farmakokinetyczny tygecykliny.

Tygecyklina nie podlega rozległemu metabolizmowi, dlatego nie oczekuje się, aby substancje czynne hamujące lub pobudzające aktywność izoenzymów CYP450 wpływały na klirens tygecykliny. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że tygecyklina nie jest ani kompetycyjnym, ani nieodwracalnym inhibitorem enzymów CYP450 (patrz punkt 5.2).

Tygecyklina w zalecanych dawkach nie wpływała na szybkość lub stopień wchłaniania oraz klirens digoksyny (0,5 mg, a następnie 0,25 mg na dobę) u zdrowych dorosłych. Digoksyna nie wpływała na profil farmakokinetyczny tygecykliny. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawkowania podczas jednoczesnego stosowania tygecykliny i digoksyny.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono antagonizmu między tygecykliną a innymi często stosowanymi grupami antybiotyków.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tygecykliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ tygecykliny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Podobnie jak antybiotyki z grupy tetracyklin, tygecyklina może powodować trwałe uszkodzenie zębów (przebarwienie i zmiany w obrębie szkliwa) oraz opóźnienie procesów kostnienia u płodów, narażonych na działanie tygecykliny *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 obrocie wapnia oraz tworzenie kompleksów chelatowych z wapniem (patrz punkt 4.4). Tygecykliny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga takiego leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tygecyklina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Dostępne dane farmakodynamiczne i (lub) toksykologiczne uzyskane u zwierząt wykazały przenikanie tygecykliny i (lub) jej metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać (albo nie podejmować) leczenie tygecykliną, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

Płodność

Na podstawie AUC, nie stwierdzono wpływu tygecykliny na krycie ani na płodność szczurów po ekspozycji do 4,7-krotnie większej od ekspozycji uzyskanej po zastosowaniu dawek dobowych u ludzi. Na podstawie AUC nie stwierdzono wpływu produktu na jajniki ani na cykl płodności u samicy szczura po narażeniu do 4,7-krotnie większym niż występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Możliwe jest wystąpienie zawrotów głowy o potencjalnym wpływie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych III i IV fazy uczestniczyło łącznie 2393 leczonych tygecykliną pacjentów z cSSTI i cIAI.

W trakcie badań klinicznych najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowanym produktem leczniczym były odwracalne nudności (21%) i wymioty (13%), które występowały wcześniej (w 1.-2. dniu leczenia) i miały na ogół lekkie lub umiarkowane nasilenie.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane tygecykliny notowane podczas badań klinicznych i zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Posocznica/wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ropień, zakażenia		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), wydłużenie czasu protrombinowego	Małopłytkowość, zwiększona wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)	Hipofibrynogenemia
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja lub reakcja rzekomoanafilaktyczna* (patrz punkty 4.3 i 4.4),
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoglikemia, hipoproteinemia		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		
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		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginanowej (AspAT) w surowicy i zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	Żółtaczka, uszkodzenie wątroby (głównie cholestatyczne)	Niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka		Ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Złe gojenie się ran, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie	

			żyły w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność amylazy w surowicy, zwiększone stężenie azotu mocznikowego (BUN)		

* Działania niepożądane notowane po wprowadzeniu tygecykliny 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 organizmów, 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 i działanie antyanaboliczne, które prowadzi do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego we krwi, azotemii, kwasicy i hiperfosfatemii (patrz punkt 4.4).

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

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

W porównaniu z lekiem porównawczym, nieprawidłową aktywność AspAT i AlAT notowano u pacjentów leczonych tygecykliną częściej w okresie po leczeniu i rzadziej 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 zwiększających się pojedynczych dawek oceniano bezpieczeństwo stosowania tygecykliny u 25 dzieci w wieku od 8 do 16 lat, z niedawno wyleczonym zakażeniem. 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 zwiększających się dawek wielokrotnych 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne szczególne informacje dotyczące leczenia przedawkowania. Dożylnie podanie tygecykliny w pojedynczej dawce 300 mg w ciągu 60 minut wywołało u zdrowych ochotników zwiększoną częstość nudności i wymiotów. Tygecyklina nie jest w znaczących ilościach usuwana metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, tetracykliny.
Kod ATC: J01AA12

Mechanizm działania

Tygecyklina, antybiotyk glicylocyklinowy, hamuje proces translacji białek w komórkach bakterii przez 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.

Uznaje się, że tygecyklina działa bakteriostatycznie. W stężeniu 4-krotnie większym niż minimalne stężenie hamujące (ang. Minimum Inhibitory Concentration, MIC) zmniejszała 2-krotnie (w skali logarytmicznej) liczebność kolonii *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

Mechanizm oporności

Tygecyklina jest w stanie pokonać dwa główne mechanizmy oporności na tetracykliny – ochronę rybosomu i pompę aktywnie usuwającą antybiotyk z komórki bakteryjnej (ang. efflux). Wykazano, że istnieje oporność krzyżowa na tygecyklinę u wyizolowanych szczepów *Enterobacteriaceae* opornych na minocyklinę w wyniku działania pomp aktywnie usuwających lek z komórki i warunkujących wielolekooporność (ang. multi-drug resistance, MDR). Między tygecykliną i większością grup antybiotyków nie występuje oporność krzyżowa związana z miejscem docelowego działania antybiotyku.

Tygecyklina jest podatna na działanie kodowanych chromosomalnie, wielolekowych pomp aktywnie usuwających lek z komórki u bakterii z rodziny *Proteae* i u *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeny z rodziny *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. i *Morganella* spp.) są na ogół mniej wrażliwe na działanie tygecykliny niż inne bakterie z grupy *Enterobacteriaceae*. Zmniejszoną wrażliwość w obu grupach przypisuje się nadekspresji niespecyficznego wielolekowej pompy AcrAB, zaś zmniejszenie wrażliwości *Acinetobacter baumannii* przypisuje się nadekspresji pompy AdeABC.

Stężenia graniczne

Określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) graniczne wartości MIC są następujące:

Staphylococcus spp. W ≤0,5 mg/l i O >0,5 mg/l
Streptococcus spp. inne niż *S. pneumoniae* W ≤0,25 mg/l i O >0,5 mg/l
Enterococcus spp. W ≤0,25 mg/l i O >0,5 mg/l
Enterobacteriaceae W ≤1^(^) mg/l i O >2 mg/l

(^) W warunkach *in vitro* tygecyklina wykazuje zmniejszoną aktywność wobec *Proteus*, *Providencia* i *Morganella* spp.

W odniesieniu do bakterii beztlenowych dowiedziono klinicznej skuteczności tygecykliny w mieszanych zakażeniach wewnątrzbrzusznych, ale nie stwierdzono korelacji między wartościami MIC, danymi farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi (PK/PD) ani klinicznymi skutkami leczenia. Dlatego nie podano granicznych wartości dla wrażliwości. Należy pamiętać, że zakres wartości MIC tygecykliny dla drobnoustrojów z rodzajów *Bacteroides* oraz *Clostridium* jest szeroki i może przekraczać 2 mg/l.

Istnieją ograniczone dowody na skuteczność kliniczną tygecykliny wobec enterokoków. Jednak w badaniach klinicznych wykazano odpowiedź wewnątrzbrzusznych zakażeń mieszanych na leczenie tygecykliną.

Wrażliwość mikrobiologiczna

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Patogeny
Bakterie zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Grupa <i>Streptococcus anginosus</i> * (w tym <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> i <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Paciorkowce grupy <i>viridans</i> <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> * <u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Bakterie, wśród których może wystąpić oporność nabyta
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <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</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Bakterie beztlenowe</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> †
Bakterie o oporności naturalnej
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Oznacza gatunki, wobec których uważa się, że wykazano w badaniach klinicznych zadowalającą skuteczność.

† Patrz wyżej punkt 5.1 „Stężenia graniczne”

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym, czteroramiennym, kontrolowanym placebo i lekiem porównawczym badaniu krzyżowym mającym na celu dokładną analizę odstępu QTc, w którym brało udział 46 zdrowych osób, nie stwierdzono istotnego wpływu tygecykliny w pojedynczej dawce dożylniej 50 lub 200 mg na odstęp QTc.

Dzieci i młodzież

Tygecyklinę podawano 39 dzieciom w wieku od 8 do 11 lat z cIAI lub cSSTI w ramach otwartego badania z zastosowaniem zwiększających się, wielokrotnych dawek (0,75; 1 lub 1,25 mg/kg mc.). Wszyscy pacjenci otrzymywali tygecyklinę dożylnie przez minimum 3 kolejne dni, a maksymalnie przez 14 kolejnych dni. W 4. Dniu leczenia lub później możliwa była zmiana stosowanego leczenia na antybiotyki doustne.

Wyleczenie kliniczne oceniano po upływie 10 do 21 dni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego. Podsumowanie danych dotyczących odpowiedzi klinicznej w zmodyfikowanej populacji objętej zamiarem leczenia (ang. modified intent-to-treat, mITT) 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)
Łącznie	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Przedstawione wyżej dane dotyczące skuteczności należy traktować z ostrożnością, gdyż w trakcie badania dozwolone było stosowanie innych antybiotyków. Ponadto należy brać pod uwagę małą liczbę pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tygecyklinę podaje się dożylnie, dlatego jej biodostępność wynosi 100%.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* tygecyklina w stężeniach obserwowanych w badaniach klinicznych (0,1 do 1,0 µg/ml) wiąże się z białkami osocza w około 71-89%. Badania farmakokinetyczne na zwierzętach i u ludzi wykazały, że tygecyklina łatwo podlega dystrybucji do tkanek.

U szczurów otrzymujących 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 od 500 do 700 l (7 do 9 l/kg), co wskazuje, że dystrybucja tygecykliny w znacznym stopniu przekracza objętość

osocza i gromadzi się w tkankach.

Nie wiadomo, czy tygecyklina może przenikać przez barierę krew-mózg u ludzi. W klinicznych badaniach farmakologicznych z zastosowaniem 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. Wartość AUC_{0-12h} w stanie stacjonarnym wyniosła 2349 ± 850 ng·h/ml.

Metabolizm

Szacuje się, że średnio mniej niż 20% tygecykliny podlega metabolizmowi przed wydalaniem. U zdrowych mężczyzn, którzy otrzymali tygecyklinę znakowaną izotopem ^{14}C , zasadniczą część izotopu ^{14}C w moczu i kale odpowiadała niezmienionej tygecyklinie, ale wykazano również obecność jej glukuronidu, metabolitu N-acetylowego i epimeru.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że tygecyklina nie hamuje w sposób kompetycyjny metabolizmu z udziałem któregośkolwiek z następujących 6 izoenzymów cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Ponadto nie wykazano, aby tygecyklina wykazywała zależność od NADPH w hamowaniu aktywności CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A, co wskazuje na brak hamowania tych enzymów CYP w opisanym mechanizmie.

Eliminacja

Ilość odzyskanej całkowitej radioaktywności w kale i moczu po podaniu tygecykliny znakowanej izotopem ^{14}C wskazuje, że 59% dawki jest wydalane z żółcią i z kałem, a 33% dawki w moczu. Ogólnie, główną drogą eliminacji tygecykliny jest wydzielanie z żółcią w postaci niezmienionej. Drugorzędnymi drogami eliminacji są glukuronidacja oraz wydalanie przez nerki niezmienionej tygecykliny.

Całkowity klirens tygecykliny po podaniu w infuzji dożylniej wynosi 24 l/godzinę, a klirens nerkowy stanowi około 13% klirensu całkowitego. Eliminacja tygecykliny z surowicy przebiega wielowykładniczo, a średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji 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 wskazuje, że nie jest ona inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Dane uzyskane w warunkach *in vitro* są zgodne z brakiem wpływu tygecykliny na klirens digoksyny obserwowany w opisanym wyżej badaniu interakcji leków *in vivo* (patrz punkt 4.5).

Jak wskazują badania *in vitro* z zastosowaniem linii komórek z nadekspresją P-gp, tygecyklina jest substratem P-gp. Możliwy udział transportu z 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 wpływać na farmakokinetykę tygecykliny.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby podanie pojedynczej dawki tygecykliny nie zmieniło właściwości farmakokinetycznych leku. Jednak u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C w skali Childa-Pugha) 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. Wartość AUC u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek była o 30% większa niż u osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę tygecykliny oceniano w trakcie dwóch badań. Do pierwszego badania włączono dzieci w wieku od 8 do 16 lat (n=24), które otrzymywały dożylnie przez 30 minut pojedyncze dawki tygecykliny (0,5, 1 lub 2 mg/kg mc., do maksymalnej dawki wynoszącej odpowiednio 50 mg, 100 mg i 150 mg). Drugie badanie przeprowadzono u dzieci w wieku od 8 do 11 lat (n=47), którym co 12 godzin podawano dożylnie przez 30 minut wielokrotne dawki tygecykliny (0,75, 1 lub 1,25 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 50 mg). W badaniach tych nie podawano dawki nasycającej. Parametry farmakokinetyczne zamieszczono w poniższej tabeli.

Dawka znormalizowana do 1 mg/kg mc., średnia ± OS, 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
Dawki wielokrotne			
8 - 11	42	1911±3032	2404±1000
* AUC _{0-∞} po podaniu dawki pojedynczej; AUC _{0-12h} po podaniu dawek wielokrotnych			

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

W populacyjnej analizie farmakokinetyki danych z obu badań wykazano, że parametrem związanym z klirensiem tygecykliny u dzieci w wieku 8 lat i starszych jest masa ciała. Schemat dawkowania tygecykliny 1,2 mg/kg mc. 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 otrzymujących zatwierdzony schemat dawkowania.

U kilkorga dzieci w tych badaniach obserwowano większe wartości C_{max} niż u dorosłych pacjentów. Dlatego należy zwracać uwagę na szybkość podawania tygecykliny w infuzji 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 znaczących różnic klirensu, klirensu znormalizowanego względem masy ciała oraz AUC u osób z różną masą ciała, w tym masą ciała ≥125 kg. U pacjentów o masie ciała ≥125 kg wartość AUC była mniejsza o 24%. Brak danych dotyczących pacjentów o masie ciała 140 kg lub większej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u szczurów i psów tygecyklina w dawkach powodujących ekspozycję 8- i 10-krotnie większą od uzyskanej po podaniu dawki dobowej u ludzi (w oparciu o wartości AUC odpowiednio u szczurów i psów) wywoływała zmniejszenie liczby komórek limfoidalnych i (lub) zanik węzłów chłonnych, śledziony i grasicy, zmniejszenie liczby erytrocytów, retikulocytów, leukocytów i płytek krwi, związane ze zmniejszeniem

liczby komórek szpiku kostnego oraz szkodliwe działanie na nerki i układ pokarmowy. Wykazano, że zaburzenia te były przemijające i ustępowały po 2 tygodniach leczenia.

U szczurów obserwowano przebarwienie kości, które nie ustąpiło po 2 tygodniach leczenia.

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

Wyniki badań na zwierzętach z zastosowaniem tygecykliny znakowanej ^{14}C wskazują, że szybko przenika ona do mleka samic szczura w okresie laktacji. Ze względu na ograniczoną biodostępność tygecykliny po podaniu doustnym, ogólnoustrojowa ekspozycja na tygecyklinę osesków karmionych mlekiem samic jest minimalne lub nie występuje.

Nie przeprowadzono trwających całe życie zwierząt badań w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego tygecykliny, ale krótkoterminowe badania genotoksyczności dały wynik negatywny.

W badaniach na zwierzętach podanie tygecykliny w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (bolus) wiązało się z wystąpieniem reakcji histaminowej. Działanie takie obserwowano u szczurów i psów przy ekspozycji odpowiednio 14- i 3-krotnie większej niż występująca po dawkach dobowych stosowanych u ludzi (oceniane na podstawie AUC).

U szczurów po podaniu tygecykliny nie obserwowano nadwrażliwości na światło.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Następujących substancji czynnych nie należy podawać jednocześnie przez ten sam łącznik typu Y co tygecyklinę: amfoterycyna B, kompleks lipidowy amfoterycyny B, diazepam, ezomeprazol, omeprazol i roztwory dożylne, które mogą spowodować zwiększenie wartości pH powyżej 7.

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano, że produkt leczniczy zmieszany z 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% (50 mg/ml) roztworem glukozy do wstrzykiwań zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną. Produkt leczniczy można przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C) do 48 godzin po natychmiastowym przeniesieniu przygotowanego roztworu do worka infuzyjnego.

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy użyć natychmiast.

Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania po przygotowaniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i pomarańczowym plastikowym wieczkiem typu *flip off*.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniu zawierającym 10 fiolek lub 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu uzyskania roztworu 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 płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań. Fiolkę należy delikatnie obracać, aż do rozpuszczenia się produktu leczniczego. Następnie należy niezwłocznie pobrać z fiolki 5 ml przygotowanego roztworu i dodać do worka do infuzji dożylnych pojemności 100 ml lub do innego odpowiedniego pojemnika do infuzji (np. szklanej butelki).

W celu przygotowania dawki 100 mg należy przygotować roztwory w dwóch fiolkach i dodać je do 100 ml worka do infuzji dożylnych lub innego odpowiedniego pojemnika do infuzji (np. szklanej butelki). Uwaga: w fiolce znajduje się 6% nadmiar substancji, dlatego 5 ml przygotowanego roztworu odpowiada 50 mg substancji czynnej. Roztwór po przygotowaniu powinien mieć barwę żółtą do pomarańczowej, w przeciwnym razie należy go wyrzucić. Produkty lecznicze przeznaczone do podania pozajelitowego należy przed zastosowaniem obejrzeć, czy nie zawierają widocznych cząstek stałych oraz czy nie zmieniły zabarwienia (np. na zielone lub czarne).

Tygecyklinę należy podawać dożylnie przez odrębną linię infuzyjną lub przez łącznik typu Y. Jeśli przez ten sam przewód do infuzji dożylnych podaje się kolejno kilka substancji czynnych, przed i po infuzji tygecykliny 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 infuzji należy wstrzykiwać jedynie roztwory do infuzji wykazujące zgodność z tygecykliną i innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

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

Do zgodnych roztworów do podawania dożylnego należą: 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.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO