

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tigecycline Accord 50 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 5 ml Tigecycline Accord'i viaal sisaldab 50 mg tigetsükliini. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 10 mg tigetsükliini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Oranž kook või pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tigecycline Accord on näidustatud täiskasvanutele ja lastele alates 8. aasta vanusest järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- naha- ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid, välja arvatud diabeetilised jalainfektsioonid (vt lõik 4.4);
- kõhuõõne tüsistunud infektsioonid.

Tigecycline Accord'i tohib kasutada ainult juhtudel, kui teised alternatiivsed antibiootikumid ei sobi (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Algannusena on soovitatav kasutada 100 mg ja seejärel 5...14 päeva vältel iga 12 tunni järel 50 mg.

Lapsed ja noorukid (vanuses 8...17 aastat)

Lapsed vanuses 8...12 aastat: 1,2 mg/kg tigetsükliini intravenoosselt iga 12 tunni järel kuni maksimaalse annuseni 50 mg iga 12 tunni järel 5...14 päeva jooksul.

Noorukid vanuses 12...18 aastat: 50 mg tigetsükliini iga 12 tunni järel 5...14 päeva jooksul.

Ravi kestus sõltub infektsiooni raskusest ja kohast ning patsiendi ravivastusest.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh aste A ja Child-Pugh aste B) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh aste C) patsientidel (sh lapsed) tuleb tigetsükliini annust vähendada 50% võrra. Täiskasvanutel peab pärast löökannust 100 mg annust vähendama 25 mg-ni iga 12 tunni järel. Raske maksakahjustusega patsiente (Child-Pugh aste C) tuleb ravida ettevaatusega ning jälgida nende ravivastust (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tigecycline Accord'i ohutust ja efektiivsust ei ole alla 8-aastastel lastel uuritud, andmed puuduvad. Tigecycline Accord'i ei tohi kasutada alla 8-aastastel lastel, sest ravim põhjustab hammaste värvimuutusi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Manustamisviis

Tigetsükliini manustatakse ainult intravenoosse infusioonina 30...60 minuti vältel (vt lõigud 4.4 ja 6.6). Tigetsükliini peab lastele manustama eelistatavalt 60 minutit kestva infusioonina (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Patsientidel, kellel on ülitundlikkus tetratsükliinide klassi kuuluvate antibiootikumide suhtes, võib esineda tigetsükliini suhtes ülitundlikkust.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide (*complicated skin and soft tissue infections*, cSSTI), kõhuõõne tüsistunud infektsioonide (*complicated intra-abdominal infections*, cIAI), diabeetiliste jalainfektsioonide, haiglatekkese kopsupõletiku kliinilistes uuringutes ja resistentsete patogeene uuringutes on täheldatud numbriliselt suuremat suremuse sagedust tigetsükliiniga ravitud patsientidel kui võrdlusravimitega ravitud patsientidel. Nende leidude põhjused pole teada, kuid ei saa välistada halvemate efektiivsust ja ohutust kui uuringute võrdlusravimitel.

Superinfektsioon

Kõhuõõne tüsistunud infektsiooniga (cIAI) patsientide kliinilistes uuringutes on operatsioonihaava aeglast paranemist seostatud superinfektsiooniga. Haava aeglustunud paranemise korral tuleb patsienti jälgida superinfektsiooni avastamiseks (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel tekivad superinfektsioonid, eriti haiglatekkene pneumoonia, on seotud halvemate lõpptulemustega. Patsiente tuleb superinfektsiooni tekkimise suhtes hoolikalt jälgida. Kui pärast ravi alustamist tigetsükliiniga tuvastatakse muu infektsioonikolle peale naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsiooni või kõhuõõne tüsistunud infektsiooni, tuleb kaaluda alternatiivse antibakteriaalse ravi alustamist, mis on efektiivne esineva(te) infektsiooni(de) spetsiifilise tüübi puhul.

Anafülaksia

Tigetsükliini kasutamisel on esinenud anafülaksia või anafülaktoidseid reaktsioone, mis võivad olla eluohtlikud (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Maksapuudulikkus

Tigetsükliiniga ravi saavatel patsientidel on esinenud üksikjuhtudel valdavalt kolestaatilise iseloomuga maksakahjustusi, sealhulgas surmaga lõppenud maksapuudulikkuse juhte. Kuigi maksapuudulikkust võib patsientidel tekkida ka olemasolevate kaasuvate haiguste või muude samal ajal kasutatavate ravimpreparaatide toimele, tuleb võtta arvesse ka tigetsükliini võimalikku mõju (vt lõik 4.8).

Tetratsükliinide klassi kuuluvad antibiootikumid

Glütsüültsükliinide klassi kuuluvad antibiootikumid sarnanevad struktuurilt tetratsükliinide klassi kuuluvate antibiootikumidega. Tigetsükliinil võib olla tetratsükliinide klassi kuuluvate antibiootikumidega sarnaseid kõrvaltoimeid. Nende kõrvaltoimete hulka võivad kuuluda valgustundlikkus, ajuebakasvaja, pankreatiit ja antianaboolne toime, mis on põhjustanud vere jääklämmastiku (BUN) taseme tõusu, asoteemiat, atsidoosi ja hüperfosfateemiat (vt lõik 4.8).

Pankreatiit

Tigetsükliini raviga seoses on esinenud ägedat pankreatiiti, mis võib olla raske (sagedus: aeg-ajalt; vt lõik 4.8). Kui tigetsükliini kasutavatel patsientidel tekib ägedale pankreatiidile viitavaid kliinilisi sümptomeid, nähte või laboratoorsete analüüsides kõrvalkaldeid, tuleb kaaluda ägeda pankreatiidi diagnoosi võimalust. Enamikul juhtudel tekkis see pärast vähemalt ühenädalast ravi. Seda on esinenud patsientidel, kellel ei olnud pankreatiidi teadaolevaid riskitegureid. Pärast tigetsükliiniga ravi katkestamist, patsientide seisund tavaliselt paraneb. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb kaaluda tigetsükliiniga ravi katkestamist.

Koagulopaatia

Tigetsükliin võib pikendada nii protrombiini aega (*prothrombin time*, PT) kui ka aktiveeritud osalise tromboplastiini aega (*activated partial thromboplastin time*, aPTT). Peale selle on tigetsükliini kasutamise seoses teatatud hüpofibrinogeneemiast. Seega peab enne tigetsükliiniga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal jälgima vere hüübimisnäitajaid, nagu PT või mõni muu sobiv antikoagulatsiooni näitav analüüs, sealhulgas vere fibrinogeenisisaldus. Eriti ettevaatlik soovitatakse olla raskelt haigete patsientide ja antikoagulantide kasutavate patsientidega (vt lõik 4.5).

Kaasuvad haigused

Tigetsükliini kasutamise kohta infektsioonide raviks raskete kaasuvate haigustega patsientidel on vähe kogemusi.

Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonidega patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes oli tigetsükliiniga ravitud patsientidel kõige levinum infektsioon - tselluliit (58,6%), millele järgnesid suured abstsessid (24,9%). Raskete kaasuvate haigustega, näiteks vähenenud immuunsusega, infitseerunud lamatistega või rohkem kui 14-päevast ravi vajavate infektsioonidega (näiteks nekrotiseeruv fastsiit) patsiente uuringusse ei kaasatud. Vähesel arvul kaasati uuringusse kaasuvate haigustega, näiteks diabeedi (25,8%), perifeersetes veresoontes haigusega (10,4%), intravenoosselt narkootikumide kuritarvitavaid (4%) ja HIV infektsiooni suhtes positiivseid (1,2%) patsiente. Vähe kogemusi on ka kaasneva baktereemiaga (3,4%) patsientide ravimisega. Seepärast on soovitatav olla selliste patsientide ravimisel ettevaatlik. Diabeetilise jalainfektsiooniga patsientidega tehtud ulatusliku uuringu tulemused näitasid, et tigetsükliin oli võrdlusravimist vähem efektiivne, mistõttu tigetsükliini ei ole soovitatav neil patsientidel kasutada (vt lõik 4.1).

Kliinilistes uuringutes kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega patsientidega oli tigetsükliiniga ravitud patsientidel kõige levinuma infektsioon tüsistunud pimesoolepõletik (50,3%), millele järgnesid muud harvemini esinenud diagnoosid, näiteks tüsistunud koletsüstiit (9,6%), sooleperforatsioon (9,6%), kõhuõõne abstsess (8,7%), mao- või kaksteistsõrmikuhaavandist põhjustatud perforatsioon (8,3%), peritoniit (6,2%) ja tüsistunud divertikuliit (6%). Neist patsientidest 77,8%-l oli kirurgiliselt ilmnev peritoniit. Vähesel arvul oli raskete kaasnevate haigustega patsiente, kellel oli näiteks vähenenud immuunsus, APACHE II arv > 15 (3,3%) või mitu kirurgiliselt ilmnenu kõhuõõne abstsessi (11,4%).

Vähe kogemusi on ka kaasneva baktereemiaga (5,6%) patsientide ravimisega. Seepärast on soovitatav olla selliste patsientide ravimisel ettevaatlik.

Tigetsükliini kasutamisel raskelt haigetel patsientidel, kellel on kliiniliselt avaldunud sooleperforatsioon tüsistunud sekundaarsete kõhuõõne infektsioonidega (cIAI), või tekkiva sepsise või septilise šokiga patsientidel tuleb kaaluda selle kasutamist koos antibakteriaalse raviga (vt lõik 4.8).

Kolestaasi täpset mõju tigetsükliini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud. Ligikaudu 50% kogu tigetsükliinist eritub sapiga. Seepärast tuleb kolestaasiga patsiente hoolikalt jälgida.

Peaaegu kõigi antibakteriaalsete ainete kasutamisel on esinenud pseudomembranooset koliiti, mille raskus võib varieeruda kergest eluohtlikuni. Seepärast on tähtis võtta seda diagnoosi arvesse patsientidel, kellel esineb ükskõik millise antibakteriaalse aine manustamise ajal või pärast seda kõhulahtisust (vt lõik 4.8).

Tigetsükliini kasutamine võib kutsuda esile mittetundlike organismide, sealhulgas seente ülemäärast kasvu. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Superinfektsiooni korral tuleb kasutusele võtta sobivaid meetmeid (vt lõik 4.8).

Rottidega läbi viidud uuringutes tigetsükliini kasutamisega on esinenud luude värvimuutust. Tigetsükliini võib seostada hammaste püsiva värvimuutusega inimestel, kellel ravimit kasutatakse hammaste arenemise ajal (vt lõik 4.8).

Lapsed

Tigetsükliini kasutamise kliiniline kogemus infektsioonide ravis 8-aastastel ja vanematel lastel on väga piiratud (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Seetõttu peab lastel kasutamine olema piiratud ainult nendes kliinilistes olukordades, kus alternatiivne antibakteriaalne ravi puudub.

Lastel ja noorukitel on iiveldus ja oksendamine väga sagedased kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Tähelepanu peab pöörama võimalikule dehüdratsioonile. Tigetsükliini peab lastele manustama eelistatavalt 60 minutit kestva infusioonina.

Lastel, nagu täiskasvanutelgi, täheldatakse sageli kõhuvalu. Kõhuvalu võib viidata pankreatiidile. Pankreatiidi tekkimisel tuleb ravi tigetsükliiniga lõpetada.

Enne ravi alustamist tigetsükliiniga ja ravi ajal peab pidevalt jälgima maksafunktsiooni näitajaid, hüübimis- ja hematoloogilisi parameetreid, amülaasi ja lipaasi.

Tigecycline Accord'i ei tohi kasutada alla 8-aastastel lastel, sest selles vanuserühmas puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed ning tigetsükliini võib seostada hammaste püsiva värvimuutusega (vt lõik 4.8).

Tigecycline Accord sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Tigetsükliini ja varfariini (25 mg ühekordne annus) samaaegsel manustamisel tervetele uuringus osalejatele vähenes R-varfariini ja S-varfariini kliirens vastavalt 40% ja 23% ning AUC suurenes 68% ja 29%. Selle koostoime mehhanismi ei ole veel täielikult välja selgitatud. Kättesaadavad andmed ei näita, et see koostoime võiks rahvusvahelist standardsuhet (INR) oluliselt mõjutada. Kuna aga tigetsükliin võib pikendada nii protrombiiniaega (PT) kui ka aktiveeritud osalist tromboplastiiniaega

(aPTT), tuleb tigetsükliini manustamisel koos antikoagulantidega hoolikalt jälgida asjakohaseid hüübimisteste (vt lõik 4.4). Varfariin ei mõjutanud tigetsükliini farmakokineetilist profiili.

Tigetsükliin ei metaboliseeru ulatuslikult. Seepärast ei mõjuta tigetsükliini kliirensit eeldatavasti toimeained, mis inhibeerivad või indutseerivad CYP450 isovormide aktiivsust. Tigetsükliin ei ole *in vitro* CYP450 ensüümide konkureeriv ega pöördumatu inhibiitor (vt lõik 5.2).

Tigetsükliini kasutamine soovitatud annuses ei kahjustanud tervetele täiskasvanutele manustatud digoksiini (0,5 mg, millele järgnes üks kord ööpäevas 0,25 mg) imendumise määra ega ulatust ega kliirensit. Digoksiin ei kahjustanud tigetsükliini farmakokineetilist profiili. Seepärast ei ole tigetsükliini manustamisel koos digoksiiniga annuse kohandamine vajalik.

Antibiootikumide samaaegsel kasutamisel suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega võib suukaudsete rasestumisvastaste vahendite toime väheneda.

In vitro uuringute alusel on tigetsükliin P-gp substraat. P-gp inhibiitorite (nt ketokonasool või tsüklosporiin) või P-gp indutseerijatega (nt rifampitsiin) kooskasutamine võib mõjutada tigetsükliini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Tigetsükliini ja kaltsineuriini inhibiitorite (nt takroliimus või tsüklosporiin) samaaegne kasutamine võib põhjustada kaltsineuriini inhibiitorite kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Seetõttu tuleb ravimitoksilisuse vältimiseks jälgida ravi ajal tigetsükliiniga kaltsineuriini inhibiitori kontsentratsiooni seerumis.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tigetsükliini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Nagu tetratsükliinide klassi kuuluvate antibiootikumide kohta on teada, võib ka tigetsükliin põhjustada hammaste püsivaid defekte (värvimuutus ja emaili defektid) ning lükata edasi loote luude moodustumise protsesse, kui nad puutuvad emakas ravimiga kokku raseduse teisel poolel, samuti kuni 8-aastastel lastel kudede rikastumise tõttu kõrge kaltsiumitasemega ja kaltsiumi ja kelaatide komplekside moodustumise tõttu (vt lõik 4.4). Tigetsükliini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi tigetsükliiniga.

Imetamine

Ei ole teada, kas tigetsükliin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et tigetsükliin/metaboliidid erituvad rinnapiima (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või tigetsükliiniga ravi katkestamine/ära jätmine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Tigetsükliini toimet inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Tigetsükliiniga tehtud mittekliinilised uuringud rottidel ei näidanud kahjulikke toimeid fertiilsusele ega reproduktsioonivõimele. Emastel rottidel ei leitud toimeainega seotud mõju munasarjadele või suguväljastõule 4,7 korda inimese ööpäevast annust ületavates annustes AUC põhjal (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Võib esineda peeringlust ja see võib mõjutada autojuhtimist ning masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

III ja IV faasi kliinilistes uuringutes raviti tigetsükliiniga kokku 2393 t naha- ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide ja kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega patsienti.

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimed olid mööduv iiveldus (21%) ja oksendamine (13%), mis tekkisid tavaliselt varakult (1...2. ravipäeval) ja olid üldiselt raskusastmelt kerged või mõõdukad.

Tigetsükliini kasutamisel, sealhulgas kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus, esines alltoodud tabelis välja toodud kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimete tabel

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		sepsis/septiline šokk, kopsupõletik, abstsess, infektsioonid			
Vere ja lümfisüsteemi häired		osalise aktiveeritud tromboplastiinia ja (aPTT) pikenemine, protrombiiniaja (PT) pikenemine	trombotsütopeenia, rahvusvahelise standardsuhte (INR) väärtuste suurenemine	hüpopfibrinogeneemia	
Immuunsüsteemi häired					anafülaksia/anafülaktoidseid reaktsioonid* (vt lõigud 4.3 ja 4.4)
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüpopglükeemia, hüpoproteineemia			
Närvisüsteemi häired		pearinglus			
Vaskulaarsed häired		flebiit	tromboflebiit		
Seedetrakti häired	iiveldus, oksendamine, diarröa	kõhuvalu, düspepsia, anoreksia	äge pankreatiit (vt lõik 4.4)		
Maksa ja sapiteede häired		seerumi aspartaamino-transferaasi (ASAT) ja seerumialaniinamino-transferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus, hüperbilirubinemia	kollatõbi, maksakahjustus, enamasti kolestaatiline		maksapuudulikkus* (vt lõik 4.4)

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		kihelus, nahalööve			tõsised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		haavade paranemise aeglustumine, reaktsioon süstekohas, peavalu	süstekoha põletik, valu süstekohas, turse süstekohas, flebiit süstekohas		
Uuringud		seerumi amülaasi-taseme tõus, vere jääklämmastiku (BUN) taseme tõus			
*Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed					

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Antibiootikumide toime

Pseudomembranoosne koliit, mis võib ulatuda raskusastmelt kergest kuni eluohtlikuni (vt lõik 4.4).

Ravimile mittetundlike organismide, sealhulgas seente ülemäärane kasv (vt lõik 4.4).

Tetratsükliinide toime

Glütsüültsükliinide klassi kuuluvad antibiootikumid sarnanevad struktuurilt tetratsükliinide klassi kuuluvatele antibiootikumidele. Tetratsükliinide kõrvaltoimete hulka võivad kuuluda valgustundlikkus, ajuebakasvaja, pankreatiit ja antianaboolne toime, mis on põhjustanud vere jääklämmastiku taseme tõusu, asoteemiat, atsidoosi ja hüperfosfateemiat (vt lõik 4.4).

Tigetsükliini kasutamisega hammaste arenemise ajal võib kaasneda hammaste püsiv värvimuutus (vt lõik 4.4).

Naha- ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide ja kõhuõõne tüsistunud infektsioonide III ja IV faasi kliinilistes uuringutes esines infektsiooniga seotud raskeid kõrvaltoimeid sagedamini tigetsükliiniga (7,1%) kui võrdlusravimitega ravitud patsientidel (5,3%). Täheldati olulisi erinevusi sepsise/septilise šoki esinemises tigetsükliini kasutamisel (2,2%), võrreldes võrdlusravimitega (1,1%).

ASAT ja ALAT kõrvalekaldeid esines tigetsükliiniga ravitud patsientidel sagedamini pärast ravi, kuid võrdlusravimiga ravitud patsientidel sagedamini ravi ajal.

Kõigis naha- ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide ja kõhuõõne tüsistunud infektsioonide III ja IV faasi uuringutes esines surmajuhtumeid 2,4%-l (54/2216) tigetsükliiniga ravitud patsientidest ja 1,7%-l (37/2206) aktiivsete võrdlusravimitega ravitud patsientidest.

Lapsed

Väga piiratud ohutusandmed on saadaval kahe farmakokineetilise uuringu kohta (vt lõik 5.2). Nendes uuringutes ei täheldatud tigetsükliinil ei uusi ega ootamatuid ohutuseprobleeme.

Avatud, ühe suureneva annusega farmakokineetilises uuringus uuriti tigetsükliini ohutust 25 lapsel vanuses 8...16, kes olid hiljuti taastunud infektsioonidest. Nendel 25 uuritaval oli kõrvaltoimete profiil üldiselt sarnane täiskasvanute omaga.

Tigetsükliini ohutust uuriti ka avatud, mitme suureneva annusega farmakokineetilises uuringus 58 lapsel vanuses 8...11, kellel esines naha- ja pehmete kudede tüsistunud infektsioon ($n = 15$), kõhuõõne tüsistunud infektsioon ($n = 24$) või olmetekkene pneumoonia ($n = 19$). Nendel 58 uuritaval oli kõrvaltoimete profiil üldiselt sarnane täiskasvanute omaga, välja arvatud iiveldus (48,3%), oksendamine (46,6%) ja suurenenud lipaaside tase seerumis (6,9%), mida esines lastel sagedamini kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ravimise kohta konkreetne teave puudub. Tigetsükliini intravenoosel manustamisel ühekordse annusena 300 mg tervetele täiskasvanutele 60 minuti jooksul sagenes iiveldus ja oksendamine. Tigetsükliin ei ole hemodialüüsiga eemaldatav olulises koguses.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, tetratsükliinid, ATC-kood: J01AA12.

Toimemehhanism

Glütsüültsükliinide hulka kuuluv antibiootikum tigetsükliin pärsib proteiinide translatiooni bakterites, seondudes 30S ribosoomide subühikuga ja blokeerides aminoatsüül tRNA molekulide pääsu ribosoomi A-saiti. Sellega takistatakse aminohappejääkide kaasamist peptiidahelate pikendamisse.

Tigetsükliini loetakse üldiselt bakteriostaatiliseks. Neljakordses minimaalses inhibeerivas kontsentratsioonis (MIC) täheldati tigetsükliini kasutamisel *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*'e ja *Escherichia coli* vastu kolooniate organismide arvu logaritmilist vähenemist astmes 2.

Resistentsuse mehhanism

Tigetsükliin on võimeline ületama kahte põhilist tetratsükliiniresistentsuse mehhanismi – ribosoomikaitset ja väljavoolu. Tõestatud on tigetsükliini ja minotsükliiniresistentsete *Enterobacterales* isolaatide vaheline ristresistentsus, mida põhjustavad mitme ravimi resistentsuse pumbad. Tigetsükliini ja enamiku antibiootikumiklasside vahel sihtmärgil põhinev ristresistentsus puudub.

Tigetsükliin on tundlik kromosoomilt kodeeritud *Proteeae* ja *Pseudomonas aeruginosa* mitme ravimi resistentsuse pumpade suhtes. *Proteeae* perekonda kuuluvad patogeendid (*Proteus* spp., *Providencia* spp. ja *Morganella* spp.) on tigetsükliini suhtes tavaliselt vähem tundlikud kui teised perekonna *Enterobacterales* liikmed. Tundlikkuse vähenemise põhjuseks mõlemas rühmas on peetud

mittespetsiifilise AcrAB mitme ravimi väljavoolu pumba ülemäärast ekspressiooni. *Acinetobacter baumannii* tundlikkuse vähenemise põhjuseks on peetud AdeABC väljavoolu pumba ülemäärast ekspressiooni.

Antibakteriaalne toime kombinatsioonis teiste antibakteriaalsete ainetega

In vitro uuringutes täheldati tigetsükliini ja teiste sageli kasutatavate antibiootikumide klasside vahelist antagonismi harva.

Tundlikkuse testimise läved

Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse testimise komitee (EUCAST) on tigetsükliini jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) läved ja need on saadaval järgmisel lingil: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Seoses anaeroobsete bakteritega on olemas kliinilisi tõendeid efektiivsuse kohta kõhuõõne polümikroobsete infektsioonide puhul, kuid puudub korrelatsioon minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni väärtuste, farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste andmete ja kliiniliste tulemuste vahel. Seepärast tundlikkuse läve ei ole esitatud. Tuleb märkida, et liikidesse *Bacteroides* ja *Clostridium* kuuluvate organismide suhtes on minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid väga erinevad ja nende väärtused võivad ületada 2 mg/l tigetsükliini.

Tigetsükliini kliinilise efektiivsuse kohta enterokokkide vastu on vähe tõendeid. Kuid kliinilistes uuringutes on näidatud kõhuõõne polümikroobsete infektsioonide ravivastust tigetsükliinile.

Tundlikkus

Omandatud resistentsuse osakaal varieerub valitud liikide puhul geograafiliselt ja ajas ning soovitatav on hankida resistentsuse kohta kohalikku teavet, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajaduse korral tuleb kasutada ekspertide abi, kui resistentsuse kohalike iseärasuste tõttu on ravimi kasulikkus vähemalt teatavat tüüpi infektsioonide suhtes küsitav.

Patogeen
Üldiselt tundlikud liigid
<u>Grampositiivsed aeroobid</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> grupp* (kaasa arvatud <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> ja <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Rühma Viridans streptokokid
<u>Gramnegatiivsed aeroobid</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> *
<u>Anaeroobid</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.

Patogeen
Liigid, mille puhul võib probleeme tekitada omandatud resistentsus
<u>Gramnegatiivsed aeroobid</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaeroobid</u> <i>Bacteroides fragilis</i> grupp†
Olemuselt resistentsed organismid
<u>Gramnegatiivsed aeroobid</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Liigid, mille vastast aktiivsust on kliinilistes uuringutes rahuldavalt tõendatud.

† Vt eespool lõiku 5.1 "Läved".

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, platseebo ja võrdlusravimi kontrolliga nelja ravirühmaga põhjalikus QTc ristuvuuringus 46 terve uuringus osalejaga ei leitud 50 mg ega 200 mg tigetsükliini ühekordsel intravenoossel annusel olulist mõju QTc-intervallile.

Lapsed

Avatud, mitme suureneva annusega uuringus manustati tigetsükliini (0,75, 1 või 1,25 mg/kg) 39-le kõhuõõne tüsistunud infektsiooni või naha- ja pehmete kudede tüsistunud infektsiooniga lapsele, kes olid vanuses 8...11 aastat. Kõik patsiendid said tigetsükliini intravenoosselt vähemalt 3 järjestikusel päeval kuni maksimaalselt 14 järjestikuse päeva jooksul võimalusega minna üle suukaudsele antibiootikumile 4. või järgmistel päevadel.

Kliinilist tervenemist hinnati 10. ja 21. päeva vahel pärast viimase raviannuse manustamist. Kliinilise ravivastuse kokkuvõtte modifitseeritud ravikavatsusega rühmas on esitatud järgmises tabelis.

Kliiniline tervenemine, modifitseeritud ravikavatsusega rühm			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Näidustus	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
Naha- ja pehmete kudede tüsistunud infektsiooni	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Üldine	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Eespool esitatud efektiivsusandmeid peab käsitlema ettevaatlikult, sest selles uuringus oli lubatud samaaegne teiste antibiootikumide kasutamine. Samuti peab arvestama patsientide väikest arvu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tigetsükliini manustatakse intravenoosselt, mistõttu selle biosaadavus on 100%.

Jaotumine

Tigetsükliini seondumine vereplasma proteiinidega *in vitro* jääb kliinilistes uuringutes täheldatud kontsentratsioonidel (0,1...1,0 mikrogrammi/ml) vahemikku ligikaudu 71...89%. Farmakokineetilistes uuringutes loomade ja inimestega on näidatud, et tigetsükliin jaotub kudedesse hästi.

Ühekordse annuse või mitu ^{14}C -tigetsükliini annust saanud rottidel jagunes radioaktiivsus hästi enamikku kudedesse, kusjuures suurimat üldist sisaldust täheldati luuüdis, süljenäärmetes, kilpnäärmes, põrnas ja neerudes. Inimestel oli tigetsükliini jaotusmahu platootase keskmiselt 500 ... 700 l (7...9 l/kg), mis näitab, et tigetsükliin jaotub ulatuslikult väljapoole plasmat ja kontsentreerub kudedesse.

Selle kohta, kas tigetsükliin läbib inimestel vere-aju barjääri, andmed puuduvad.

Kliinilise farmakoloogia uuringutes, kus kasutati ravis annustamisskeemi 100 mg, mille järgnes 50 mg iga 12 tunni järel, oli seerumi tigetsükliini $C_{\max}$ stabiilses olekus 30-minutiliste infusioonide puhul 866 ± 233 ng/ml ja 60-minutiliste infusioonide puhul 634 ± 97 ng/ml. Stabiilses olekus oli $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 2349 ± 850 ng·h/ml.

Biotransformatsioon

Keskmiselt metaboliseerub enne eritumist hinnanguliselt vähem kui 20% tigetsükliinist. Tervetel meessoost vabatahtlikel oli pärast ^{14}C -tigetsükliini manustamist tigetsükliin muutumatul kujul peamine uriini ja roojaga väljunud ^{14}C -markeriga materjal, kuid leidis ka glükuroniidi, N-atsetüülitud metaboliiti ja tigetsükliini epimeeri.

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et tigetsükliin ei pärsi metabolismi, mis toimub konkureeriva inhibeerimise teel ühe järgmise tsütokroom P450 (CYP) isovormi vahendusel kuuest: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Tigetsükliinil ei ilmnenud ka CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A inhibeerimisel NADPH-sõltuvust, mis näitab, et nende CYP-ensüümide inhibeerimine ei põhine kindlal mehhanismil.

Eritumine

Kogu radioaktiivsuse väljumisel rooja ja uriiniga pärast ^{14}C -tigetsükliini manustamist leiti, et 59% annusest elimineerub sapi/roojaga ja 33% eritub uriiniga. Üldiselt on tigetsükliini esmane eritumistee tigetsükliini eritumine muutumatul kujul sapiga. Glükuroonimine ja tigetsükliini eritumine muutumatul kujul neerude kaudu on teised teed.

Tigetsükliini üldkliirens pärast intravenoosset infusiooni on 24 l/h. Neerukliirens moodustab ligikaudu 13% üldkliirensist. Tigetsükliini eliminatsioon seerumist toimub polüeksponentsiaalselt, pärast mitme annuse manustamist on terminaalne eliminatsiooni keskmine poolväärtusaeg 42 tundi, kuigi see oluliselt individuaalselt varieerub.

Caco-2 rakkude *in vitro* uuring näitab, et tigetsükliin ei inhibeeri digoksiini metabolismi, mis viitab sellele, et tigetsükliin ei ole P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. See *in vitro* informatsioon on kooskõlas tigetsükliini toime puudumisega digoksiini kliirensile, mida on täheldatud eelpool kirjeldatud *in vivo* ravimitevahelises koostoime uuringus (vt lõik 4.5).

In vitro uuringu andmetel, milles kasutati P-gp üleekspressseerivat rakuliini, on tigetsükliin P-gp substraat. P-gp poolt vahendatud transpordi võimalikust osast tigetsükliini *in vivo* dispositsioonile ei ole teada. P-gp inhibiitorite (nt ketokonasool või tsüklosporiin) või P-gp indutseerijatega (nt rifampitsiin) kooskasutamine võib mõjutada tigetsükliini farmakokineetikat.

Eirirühmad

Maksakahjustus

Tigetsükliini ühekordse annuse farmakokineetika kerge maksakahjustusega patsientidel ei muutunud. Kuid mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh aste B ja C) vähenes tigetsükliini süsteemne kliirens vastavalt 25% ja 55% ning tigetsükliini poolväärtusaeg pikenes 23% ja 43% võrra (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Tigetsükliini ühekordse annuse farmakokineetika neerupuudulikkusega patsientidel ei muutunud (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, n=6). Raske neerukahjustuse korral oli AUC 30% võrra suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (vt lõik 4.2).

Eakad

Tervete eakate ja nooremate uuringus osalejate puhul farmakokineetikas üldisi erinevusi ei täheldatud (vt lõik 4.2).

Lapsed

Tigetsükliini farmakokineetikat hinnati kahes uuringus. Esimene uuring kaasas lapsi vanuses 8...16 aastat (n=24), kellele manustati tigetsükliini ühekordseid annuseid (0,5, 1 või 2 mg/kg kuni maksimaalse annuseni vastavalt 50 mg, 100 mg ja 150 mg) intravenoosselt 30 minuti jooksul. Teises uuringus osalesid lapsed vanuses 8...11 aastat, kellele manustati mitu tigetsükliini annust (0,75, 1 või 1,25 mg/kg kuni maksimumannuseni 50 mg) iga 12 tunni tagant intravenoosselt 30 minuti jooksul. Nendes uuringutes ei manustatud sissejuhatavaid annuseid. Farmakokineetiliste parameetrite kokkuvõtte on toodud allolevas tabelis.

Annus standardiseeritud 1 mg/kg-le, tigetsükliini C _{max} -i ja AUC keskmine ± SD lastel			
Vanus	n	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Ühekordne annus			
8...11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12...16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Mitu annust			
8...11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* ühekordse annuse AUC _{0-∞} , mitme annuse AUC _{0-12h}			

AUC_{0-12h} sihtväärtus täiskasvanutel pärast soovitusliku 100 mg sissejuhatavat annust ja iga 12 tunni tagant 50 mg manustamist oli ligikaudu 2500 ng•h/ml.

Mõlema uuringu populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et 8-aastastel ja vanematel lastel on tigetsükliini kliirensi mõjutajaks kehakaal. Tõenäoliselt põhjustab annustamisskeem 1,2 mg/kg tigetsükliini iga 12 tunni järel (kuni maksimaalse annuseni 50 mg iga 12 tunni järel) lastel vanuses 8 kuni < 12 aastat ja 50 mg tigetsükliini iga 12 tunni järel noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat ravimi ekspositsiooni, mis on võrreldav täiskasvanutel täheldatud tasemetega, kui on kasutatud kinnitatud annustamisskeeme.

Nendes uuringutes leiti mitmel lapsel täiskasvanud patsientidest suuremad C_{max}-väärtused. Sellest tulenevalt peab laste ja noorukite puhul tigetsükliini infusioonikiirust hoolikalt määrama.

Sugu

Meeste ja naiste vahel tigetsükliini kliirensis kliiniliselt asjakohaseid erinevusi ei esinenud. Naistel oli AUC hinnanguliselt 20% võrra suurem kui meestel.

Rass

Rassil põhinevaid erinevusi tigetsükliini kliirensis ei esinenud.

Kehakaal

Erinevate kehakaaludega patsientidel, kaasa arvatud patsiendid kehakaaluga ≥ 125 kg, kliirensis, kehakaalule normaliseeritud kliirensis ja AUC-s olulisi erinevusi ei esinenud. Patsientidel kehakaaluga ≥ 125 kg oli AUC 24% võrra väiksem. Patsientide kohta kehakaaluga 140 kg ja rohkem, ei ole andmeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja koertega on täheldatud lümfikoe vähenemist/lümfisõlmede, põrna ja harknäärme atroofiat, erütrotsüütide, retikulotsüütide, leukotsüütide ja vereliistakute arvu vähenemist koos luuüdi rakkude vähesusega ning neerude ja seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid tigetsükliini kasutamisel vastavalt 8 ja 10 korda inimese päevast annust ületavates annustes AUC põhjal. Need muutused taandusid pärast kahenädalast manustamist.

Kahenädalase manustamise järgselt täheldati rottidel luude värvimuutust, mis ei olnud mööduv.

Loomkatsete tulemused näitavad, et tigetsükliin läbib platsenta ja sisaldub loote kudedes. Reproduktiivtoksilisuse uuringutes on tigetsükliini kasutamisel täheldatud rottidel ja küülikutel loote sünnikaalu alanemist (ja seoses sellega luude moodustumise viibimist). Tigetsükliin ei olnud rottidele ega küülikutele teratogeenne. Tigetsükliin ei mõjutanud rottide paaritumist või fertiilsust 4,7 korda inimese päevast annust ületavates annustes AUC põhjal. Emastel rottidel ei leitud toimeainega seotud mõju munasarjadele või suguväljundtsüklile 4,7 korda inimese päevast annust ületavates annustes AUC põhjal.

^{14}C -märgistusega tigetsükliini kasutamisega läbi viidud uuringute tulemused näitavad, et tigetsükliin eritub hästi imetavate rottide piima kaudu. Kuna ka tigetsükliini suukaudne biosaadavus on piiratud, on rinnapiima imevate poegade süsteemne kokkupuude tigetsükliiniga emapiima kaudu vähene või puudub.

Eluaegseid loomkatseid tigetsükliini võimaliku kantserogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud, kuid lühiajalised tigetsükliini genotoksilisuse uuringud andsid negatiivseid tulemusi.

Tigetsükliini intravenooset manustamist boolusena on seostatud loomkatsetes histamiinireaktsiooniga. Neid toimeid täheldati rottidel ja koertel vastavalt AUC põhjal 14 ja 3 korda inimese ööpäevast annust ületavate annuste puhul.

Valgustundlikkust rottidel pärast tigetsükliini manustamist ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maltoosmonohüdraat

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Järgmisi toimeaineid ei tohi manustada samaaegselt tigetsükliiniga sama Y-süsteemi kaudu: amfoteritsiin B, amfoteritsiin B lipiidkompleks, diasepaam, esomeprasool, omeprasool ja intravenoossed lahused, mille toimele võib pH tõusta üle 7.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Valmistatud lahus: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 20...25° C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ei tohi ületada eespool esitatud kasutusaegset keemilis-füüsikalist stabiilsust.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20...25° C ning 48 tunni jooksul temperatuuril 2...8° C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ei tohi ületada eespool esitatud kasutusaegset keemilis-füüsikalist stabiilsust.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml 1. tüüpi läbipaistvast klaasist viaalid halli bromobutüülkummist korgiga ja äratõmmatava alumiiniumsulguriga. Pakendis on üks või kümme viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja muuks käsitlemiseks

Pulber tuleb lahustada 5,3 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses, 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahuses või Ringeri laktaadi süstelahuses tigetsükliini kontsentratsioonini 10 mg/ml. Viaali tuleb ettevaatlikult keerutada, kuni ravim on lahustunud. Pärast seda tuleb 5 ml valmistatud lahust viaalist kohe välja tõmmata ja lisada see 100 ml-lisse intravenoosse infusiooni kotti või muusse sobivasse infusioonimahutisse (nt klaaspudelisse).

100 mg annuse saamiseks lahustada ravim kahe viaaliga 100 ml intravenoosse infusiooni kotti või muusse sobivasse infusioonimahutisse (nt klaaspudelisse). Märkus: Viaalis on sisu 6% ülearu. Seega on 5 ml valmistatud lahust samaväärne 50 mg toimeainega. Valmistatud lahus peab olema värvuselt kollane kuni oranž; kui see nii ei ole, tuleb lahus hävitada. Parenteraalseid preparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste sisalduse ja värvimuutuste suhtes (nt roheline või must).

Tigetsükliini tuleb manustada intravenoosselt eraldi süsteemi või Y-süsteemi kaudu. Kui sama intravenooset süsteemi kasutatakse mitme toimeaine järjestikuseks infundeerimiseks, tuleb süsteem loputada enne ja pärast tigetsükliini infundeerimist kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahusega. Süst tuleb teha selle ühise süsteemi kaudu tigetsükliini ja muu(de) ravimi(te) sobiva infusioonilahusega (vt lõik 6.2).

Ravim on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks; kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kokkusobivad intravenoossed lahused on järgmised: 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus, 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus ja Ringeri laktaadi süstelahus.

Manustamisel Y-süsteemi kaudu on 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses lahjendatud tigetsükliini kokkusobivus tõestatud järgmiste ravimite või lahjenditega: amikatsiin, dobutamiin, dopamiinvesinikkloriid, gentamütsiin, haloperidool, Ringeri laktaadilahus, lidokaiinvesinikkloriid, metoklopramiid, morfiin, norepinefriin, piperatsilliin/tasobaktaam (EDTA-sisaldusega), kaaliumkloriid, propofool, ranitidiinvesinikkloriid, teofülliin ja tobramütsiin.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1394/001 (10 viaali)
EU/1/19/1394/002 (1 viaal)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. aprill 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. november 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Poola

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tigecycline Accord 50 mg infusioonilahuse pulber
tigetsükliin

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 mg tigetsükliini.

3. ABIAINED

Üks viaal sisaldab maltoosmonohüdraati, pH reguleerimiseks vesinikkloriidhappe ja vajadusel naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber

1 viaal
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lahustamise ja lahjendamise juhendiga tutvumiseks lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1394/001 (10 viaali)
EU/1/19/1394/002 (1 viaal)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tigecycline Accord 50 mg infusioonipulber
tigetsükliin
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tigecycline Accord 50 mg infusioonilahuse pulber tigetsükliin

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tigecycline Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tigecycline Accord'i saamist
3. Kuidas Tigecycline Accord'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tigecycline Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tigecycline Accord ja milleks seda kasutatakse

Tigecycline Accord on glütsüülsükliinide rühma kuuluv antibiootikum, mille toime takistab infektsiooni põhjustavate bakterite kasvu.

Arst määras teile või teie lapsele Tigecycline Accord'i, kuna teil või teie vähemalt 8-aastaselt lapsel on järgmist tüüpi tõsine infektsioon:

- tüsistunud infektsioonid nahal ja pehmetes kudedes (nahaalused koed), v.a diabeetilised jalainfektsioonid;
- tüsistunud infektsioon kõhuõõnes.

Tigecycline Accord'i tohib kasutada ainult juhul, kui teie arst arvab, et teised antibiootikumid ei ole sobivad.

2. Mida on vaja teada enne Tigecycline Accord'i saamist

Tigecycline Accord'i ei tohi kasutada

- kui te olete tigetsükliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te olete allergiline tetratsükliinide klassi kuuluvate antibiootikumide suhtes (nt minotsükliin, doksütsükliin jt), võite olla allergiline ka tigetsükliini suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tigecycline Accord'i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- Kui teil on halb või aeglane haavade paranemine.
- Kui teil on kõhulahtisus, enne kui teile antakse Tigecycline Accord'i. Kui teil tekib kõhulahtisus ravi ajal või pärast ravi, rääkige sellest kohe arstile. Ärge võtke ilma arstiga nõu pidamata kõhulahtisusevastaseid ravimeid.
- Kui teil on või on olnud kõrvaltoimeid tetratsükliinide klassi kuuluvate antibiootikumide suhtes (nt naha ülitundlikkus päikesevalguse suhtes, plekkide tekkimine arenevatel hammastel, pankrease põletik ja muutused teatavate vere hüübimise mõõtmiseks kasutatavate laboratoorsetes väärtustes).

- Kui teil on või on olnud maksahaigus. Arst võib olenevalt maksa seisundist võimalike kõrvaltoimete vältimiseks annust vähendada.
- Kui teil on sapiteede obstruktsioon (kolestaas).
- Kui teil on veritsushäire või kui te saate ravi antikoagulantidega (vere hüübimist pärssivad ravimid, nn verevedeldajad), sest see ravim võib mõjutada vere hüübimist.

Tigecycline Accord'iga ravimise ajal:

- Teatage arstile kohe, kui teil tekivad allergilise reaktsiooni sümptomid.
- Teatage arstile kohe, kui teil tekib tugev kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine. Need võivad olla ägeda pankreatiidi sümptomid (kõhunäärme põletik, mis võib põhjustada tugevat kõhuvalu, iiveldust ja oksendamist).
- Teatud tõsiste infektsioonide korral võib arst kaaluda Tigecycline Accord'i kasutamist koos teiste antibiootikumidega.
- Teie arst jälgib teid hoolikalt mõne teise bakteriaalse infektsiooni tekkimise suhtes. Kui teil tekib mõni teine bakteriaalne infektsioon, võib teie arst teile välja kirjutada mõne teise antibiootikumi, mis sobib vastava infektsiooni ravimiseks.
- Antibiootikumid, kaasa arvatud Tigecycline Accord, võitlevad küll teatud bakterite vastu, kuid teiste bakterite ja seente kasv võib jätkuda. Seda nimetatakse ülemääraseks kasvuks. Arst jälgib teid võimalike infektsioonide suhtes ja vajadusel ravib teid.

Lapsed

Tigecycline Accord'i ei tohi kasutada alla 8 aasta vanustel lastel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu selles vanuserühmas ning seetõttu, et neil võib see põhjustada hammastel püsivaid defekte, näiteks plekke arenevatel hammastel.

Muud ravimid ja Tigecycline Accord

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Tigecycline Accord võib teatud analüüsides näidata vere hüübimise pikemat aega. Kui kasutate vere ülemäära hüübimist vältivaid ravimeid (mida nimetatakse antikoagulantideks), on tähtis sellest arstile teatada. Sellisel juhul jälgib arst teid hoolikalt.

Tigecycline Accord võib mõjutada rasestumisvastaste tablettide toimet. Küsige arstilt, kas teil on vaja Tigecycline Accord'i saamise ajal kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit.

Tigecycline Accord võib suurendada nende ravimite toimet, mida kasutatakse immuunsüsteemi mõjutamiseks (nt takroliimus või tsüklosporiin). Oluline on teatada oma arstile, kui te kasutate neid ravimeid, et arst saaks teid hoolikalt jälgida.

Rasedus ja imetamine

Tigecycline Accord võib kahjustada loodet. Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas tigetsükliin imendub inimese rinnapiima. Enne lapse imetamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tigecycline Accord'il võib põhjustada kõrvaltoimeid, näiteks pearinglus. See võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Tigecycline Accord sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Tigecycline Accord'i manustatakse

Tigecycline Accord'i manustab teile arst või meditsiiniõde.

Soovitatav annus täiskasvanutele on algselt 100 mg ja seejärel 50 mg iga 12 tunni järel. See annus manustatakse 30...60 minuti jooksul intravenoosselt (otse veresoonde).

Soovitatav annus lastele vanuses 8...12 aastat on 1,2 mg/kg iga 12 tunni järel intravenoosselt kuni maksimaalse annuseni 50 mg iga 12 tunni järel.

Soovitatav annus noorukitele vanuses 12...18 aastat on 50 mg iga 12 tunni järel.

Ravikuur kestab tavaliselt 5...14 päeva. Teie arst otsustab, kui kaua teid on vaja ravida.

Kui te saate Tigecycline Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete mures, et teile võidi anda Tigecycline Accord'i liiga palju, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Kui teil jäi Tigecycline Accord'i annuse vahele

Kui olete mures, et teil võis annus vahele jääda, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamike antibiootikumide, sealhulgas Tigecycline Accord'i, kasutamisel võib esineda pseudomembranooset koliiti. See on raske, püsiv või verine kõhulahtisus koos kõhuvalu või palavikuga, mis võib olla tõsise soolepõletiku, tekkinud ravi ajal või pärast ravi, sümptom.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- abstsessid (mädakogumid), infektsioonid
- vere hüübimise vähenemine laboratoorsete näitajate põhjal
- pearinglus
- süstimise tagajärjel tekkiv veeniärritus, sealhulgas valu, põletik, paistetus ja verehüüve
- kõhuvalu, düspepsia (kõhuvalu ja seedehäire), anoreksia (isutus)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia (maksapigmenti ülemäärane sisaldus veres)
- pruritus (sügelus), lööve
- halb või aeglane haavade paranemine
- peavalu
- süljenäärmetes ja pankreases leiduva ensüümi amülaasi taseme tõus, vere jääklämmastiku (BUN) tõus
- kopsupõletik
- madal veresuhkur
- sepsis (organismi ja vereringe tõsine infektsioon) / septiline šokk (sepsise tagajärjel tekkinud tõsine haigusseisund, mis võib põhjustada mitmete organite puudulikkust ja surma)
- süstekoha reaktsioon (valu, punetus, põletik)
- proteiinide madal tase veres

Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- äge pankreatiit (kõhunäärme põletik, mis võib põhjustada tugevat kõhuvalu, iiveldust ja oksendamist)
- kollatõbi (nahk muutub kollaseks), maksapõletik
- trombotsüütide arvu langus veres (mis võib suurendada kalduvust veritsemisele ja verevalumite/hematoomi tekkele)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- fibrinogeeni (vere hüübimises osalev valk) väike sisaldus veres

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- anafülaksia/anafülaktoidsed reaktsioonid [mis võivad olla kerged kuni rasked, sealhulgas äkki tekkiv generaliseerunud allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada eluohtlikku šokki (nt hingamisraskusi, vererõhu langust, pulsi kiirenemist)]
- maksapuudulikkus
- nahalööve, mis võib viia tõsise villide tekkele ja naha ketendumiseni (Stevensi-Johnsoni sündroom)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tigecycline Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Säilitamine pärast valmistamist

Valmistatud lahus: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 20...25° C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ei tohi ületada eespool esitatud kasutusaegset keemilis-füüsikalist stabiilsust.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20...25° C ning 48 tunni jooksul temperatuuril 2...8° C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ei tohi ületada eespool esitatud kasutusaegset keemilis-füüsikalist stabiilsust.

Tigecycline Accord'i lahus peab olema pärast lahustamist värvuselt kollane või oranž; kui see nii ei ole, tuleb lahus hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tigecycline Accord sisaldab

Toimeaine on tigetsükliin. Üks viaal sisaldab 50 mg tigetsükliini.

Teised abiained on maltoosmonohüdraat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

Kuidas Tigecycline Accord välja näeb ja pakendi sisu

Tigecycline Accord on saadaval infusioonilahuse pulbrina viaalis ja on enne lahjendamist oranž pulber või kook. Neid viaale müüakse haiglale ühest viaalist koosnevates pakendites või kümnest viaalist koosnevates pakendites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Pulber segatakse viaalis väikese lahusekogusega. Viaali keerutatakse ettevaatlikult kuni ravimi lahustumiseni. Seejärel tõmmatakse lahus viaalist kohe välja ja lisatakse 100 ml intravenoossesse kotti või muusse sobivasse infusioonimahutisse.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

või

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutus- ja käsitlemisjuhend (vt ka käesoleva infolehe lõiku 3 „**Kuidas Tigecycline Accord'i manustatakse**“):

Pulber tuleb lahustada 5,3 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses, 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahuses või Ringeri laktaadi süstelahuses tigetsükliini kontsentratsioonini 10 mg/ml. Viaali tuleb ettevaatlikult keerutada, kuni toimeaine on lahustunud. Pärast seda tuleb 5 ml valmistatud lahust viaalist kohe välja tõmmata ja lisada see 100 ml intravenoosse infusiooni kotti või muusse sobivasse infusioonimahutisse (nt klaaspudelisse).

100 mg annuse saamiseks lahustada ravim kahe viaaliga 100 ml intravenoosse infusiooni kotti või muusse sobivasse infusioonimahutisse (nt klaaspudelisse).

Märkus: Viaalis on sisu 6% ülearu. Seega on 5 ml valmistatud lahust samaväärne 50 mg toimeainega. Valmistatud lahus peab olema värvuselt kollane kuni oranž; kui see nii ei ole, tuleb lahus hävitada. Parenteraalseid preparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste sisalduse ja värvimuutuste suhtes (nt roheline või must).

Tigetsükliini tuleb manustada intravenoosselt eraldi süsteemi või Y-süsteemi kaudu. Kui sama intravenooset süsteemi kasutatakse mitme toimeaine järjestikuseks infundeerimiseks, tuleb süsteem loputada enne ja pärast tigetsükliini infundeerimist kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahusega. Süst tuleb teha selle ühise süsteemi kaudu tigetsükliini ja muu(de) ravimi(te) sobiva infusioonilahusega.

Kokkusobivad intravenoossed lahused on järgmised: 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus, 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus ja Ringeri laktaadi süstelahus.

Manustamisel Y-süsteemi kaudu on 0,9% naatriumkloriid süstelahuses lahjendatud tigetsükliini kokkusobivus tõestatud järgmiste ravimite või lahjenditega: amikatsiin, dobutamiin, dopamiinvesinikkloriid, gentamütsiin, haloperidool, Ringeri laktaadilahus, lidokaiinvesinikkloriid, metoklopramiid, morfiin, norepinefriin, piperatsilliin/tasobaktaam (EDTA-sisaldusega), kaaliumkloriid, propofool, ranitidiinvesinikkloriid, teofülliin ja tobramütsiin.

Tigecycline Accord'i ei tohi segada teiste ravimitega, millega sobivuse kohta andmed puuduvad.

Valmistatud lahus: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 20...25° C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ei tohi ületada eespool esitatud kasutusaegset keemilis-füüsikalist stabiilsust.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20...25° C ning 48 tunni jooksul temperatuuril 2...8° C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ei tohi ületada eespool esitatud kasutusaegset keemilis-füüsikalist stabiilsust.

Ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.