

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tigeciklin Accord 50 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5-mililitrska viala zdravila Tigeciklin Accord vsebuje 50 mg tigeciklina. Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg tigeciklina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje (prašek za infuzijo)

oranžna pogača ali prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tigeciklin Accord je indicirano pri odraslih in otrocih, starih 8 let ali več, za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4. in 5.1):

- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (complicated skin and soft tissue infections - cSSTI), razen okužb diabetičnega stopala (glejte poglavje 4.4);
- zapletene intraabdominalne okužbe (complicated intra-abdominal infections - cIAI).

Zdravilo Tigeciklin Accord se sme uporabiti le v primerih, ko drugi antibiotiki niso primerni (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Upoštevati morate uradne smernice o primerni uporabi protibakterijskih sredstev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek je 100 mg, ki mu sledi odmerek po 50 mg vsakih 12 ur, 5 do 14 dni.

Otroci in mladostniki (stari od 8 do 17 let)

Otroci, stari od 8 do < 12 let: 1,2 mg/kg tigeciklina vsakih 12 ur intravensko do največjega odmerka 50 mg vsakih 12 ur, 5 do 14 dni.

Mladostniki, stari od 12 do < 18 let: 50 mg tigeciklina vsakih 12 ur, 5 do 14 dni.

Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti okužbe, mesta okužbe in bolnikovega kliničnega odziva.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno (razreda A in B po Child-Pughovi lestvici).

Pri bolnikih (vključno z otroci) s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) je treba odmerek tigeciklina zmanjšati za 50 %. Odmerek za odrasle je treba, po polnilnem odmerku 100 mg, zmanjšati na 25 mg vsakih 12 ur. Bolnike s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) je treba zdraviti previdno in spremljati odziv na zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tigeciklin Accord pri otrocih, mlajših od 8 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravila Tigeciklin Accord se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 8 let, zaradi obarvanja zob (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Način uporabe

Tigeciklin se daje samo z intravensko infuzijo, ki teče 30 do 60 minut (glejte poglavji 4.4 in 6.6). Zaželeno je, da se tigeciklin pri pediatričnih bolnikih daje z infuzijo, ki traja 60 minut (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in raztapljanja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, ki so preobčutljivi za antibiotike tetraciklinske skupine, so lahko preobčutljivi na tigeciklin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V kliničnih študijah pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv (cSSTI - complicated skin and soft tissue infections), zapletenih intraabdominalnih okužbah (cIAI - complicated intra-abdominal infections), okužbah diabetičnega stopala, bolnišnični pljučnici in študijah pri rezistentnih patogenih so opazili številčno višjo stopnjo umrljivosti pri bolnikih, zdravljenih s tigeciklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli primerjalna zdravila. Vzrok za te ugotovitve ni znan, vendar pa slabše učinkovitosti in varnosti v primerjavi s primerjalnimi zdravili ni mogoče izključiti.

Superinfekcije

V kliničnih preskušanjih je bilo pri bolnikih s cIAI slabše celjenje kirurških ran povezano s superinfekcijo. Bolnike, pri katerih se razvije slabše celjenje, je treba spremljati zaradi odkrivanja superinfekcije (glejte poglavje 4.8).

Kaže, da imajo bolniki, pri katerih se razvijejo superinfekcije, zlasti bolnišnična pljučnica, slabši izid zdravljenja. Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava superinfekcije. Če po začetku zdravljenja s tigeciklinom ugotovimo, da žarišče okužbe ni cSSTI oziroma cIAI, je treba razmisliti o uvedbi zdravljenja z drugim antibiotikom, ki je dokazano učinkovit pri zdravljenju specifične okužbe, ki je prisotna.

Anafilaksija

Pri tigecklinu so poročali o anafilaksiji/anafilaktoidnih reakcijah, ki so lahko smrtno nevarne (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Odpoved jeter

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s tigecklinom, so poročali o primerih poškodb jeter s prevladujočim holestatičnim vzorcem, vključno z nekaterimi primeri odpovedi jeter s smrtnim izidom. Čeprav lahko pride do odpovedi jeter pri bolnikih, zdravljenih s tigecklinom, zaradi osnovnih bolezni ali sočasnega prejemanja drugih zdravil, moramo upoštevati tudi možni prispevek tigecklina (glejte poglavje 4.8).

Antibiotiki tetraciklinske skupine

Antibiotiki gliciciklinske skupine so po zgradbi podobni antibiotikom tetraciklinske skupine. Tigecklin lahko povzroča neželene učinke, ki so podobni kot pri antibiotikih tetraciklinske skupine. Ti učinki lahko vključujejo preobčutljivost za svetlobo, benigno intrakranialno hipertenzijo, pankreatitis in antianabolno delovanje, ki lahko povzroči zvišan dušik sečnine v krvi, azotemijo, acidozo in hiperfosfatemijo (glejte poglavje 4.8).

Pankreatitis

V povezavi z zdravljenjem s tigecklinom se pojavlja (pogostnost: občasno) akutni pankreatitis, ki je lahko resen (glejte poglavje 4.8). Na diagnozo akutnega pankreatitisa moramo pomisliti pri bolnikih, ki prejema tigecklin, pri katerih se razvijejo klinični simptomi, znaki ali laboratorijske nenormalnosti, ki kažejo na akutni pankreatitis. Večina primerov, o katerih so poročali, se je razvila po najmanj enem tednu zdravljenja. O primerih te bolezni so poročali pri bolnikih brez znanih dejavnikov tveganja za pankreatitis. Po ukinitvi tigecklina se stanje bolnikov navadno izboljša. Kadar posumimo, da se razvija pankreatitis, moramo razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tigecklinom.

Koagulopatija

Tigecklin lahko podaljša protrombinski čas (PT) in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT). Poleg tega so pri uporabi tigecklina poročali o hipofibrinogenemiji. Zato je treba pred začetkom zdravljenja s tigecklinom in redno med zdravljenjem spremljati parametre strjevanja krvi, kot je PT ali drug ustrezen antikoagulacijski test, vključno s fibrinogenom v krvi. Posebna previdnost je priporočljiva pri hudo bolnih bolnikih in bolnikih, ki uporabljajo tudi antikoagulate (glejte poglavje 4.5).

Osnovne bolezni

Izkušanj z uporabo tigecklina za zdravljenje okužb pri bolnikih s hudimi osnovnimi boleznimi je malo.

V kliničnih preskušanjih pri cSSTI je bila najpogostejša vrsta okužbe pri bolnikih, zdravljenih s tigecklinom, flegmona (58,6 %), ki so ji sledili večji abscesi (24,9 %). Bolniki s hujšo osnovno boleznijo, na primer imunsko oslabljeni bolniki, bolniki z okužbami preležaninskih razjed ali bolniki z okužbami, pri katerih je bilo potrebno zdravljenje, daljše od 14 dni (na primer nekrotizirajoči fasciitis), niso bili vključeni. Vključeno je bilo majhno število bolnikov s sočasnimi dodatnimi bolezenskimi dejavniki, na primer sladkorno boleznijo (25,8 %), boleznimi perifernega žilja (10,4 %), intravensko zlorabo substanc (4,0 %) in okužbo z virusom HIV (1,2 %). Na voljo je tudi malo izkušanj z zdravljenjem bolnikov s sočasno bakteriemijo (3,4 %). Zato je pri zdravljenju takih bolnikov priporočena previdnost. Rezultati v veliki študiji bolnikov z okužbo diabetičnega stopala so pokazali, da je bil tigecklin manj učinkovit kot primerjalno zdravilo, zato tigecklina ne priporočajo za uporabo pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.1).

V kliničnih preskušanjih pri cIAI je bila najpogostejša vrsta okužb pri bolnikih, zdravljenih s tigecklinom, vnetje slepiča z zapleti (50,3 %), sledile so mu druge diagnoze, o katerih so redkeje

poročali, na primer vnetje žolčnika z zapleti (9,6 %), perforacija črevesa (9,6 %), intraabdominalni absces (8,7 %), perforacija želodčne ali duodenalne razjede (8,3 %), peritonitis (6,2 %) in zapleti divertikulitisa (6,0 %). Od teh bolnikov jih je imelo 77,8 % kirurško ugotovljen peritonitis. Majhno število bolnikov je imelo hujšo osnovno bolezen, na primer imunsko oslabljeni bolniki, bolniki z ocenami >15 po lestvici APACHE II (3,3 %) ali s kirurško ugotovljenimi multiplimi intraabdominalnimi abscesi (11,4 %). Na voljo je tudi malo izkušenj z zdravljenjem bolnikov s sočasno bakteriemijo (5,6 %). Zato je pri zdravljenju takih bolnikov priporočena previdnost. Kadarkoli nameravamo dati tigeciklin hudo bolnim bolnikom s cIAI, ki so nastale zaradi klinično očitne perforacije črevesa, ali bolnikom z začetno sepsom ali septičnim šokom, moramo pretehtati možnost kombiniranega protibakterijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Vpliva holestaze na farmakokinetiko tigeciklina še niso temeljito raziskali. Izločanje z žolčem predstavlja okrog 50 % celotnega izločanja tigeciklina. Zato je treba bolnike s holestazo skrbno spremljati.

Pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih so poročali o psevdomembranskem kolitisu, katerega stopnja izraženosti lahko sega od blage do smrtno nevarne. Zato je pomembno, da pri bolnikih, ki med uporabo ali po uporabi kateregakoli protibakterijskega zdravila dobijo drisko, pomislimo na to diagnozo (glejte poglavje 4.8).

Uporaba tigeciklina lahko povzroči razraščanje neobčutljivih organizmov, med drugim glivic. Bolnike moramo med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Rezultati študij s tigeciklinom na podganah so pokazali obarvanje kosti. Tigeciklin je lahko povezan s trajnim obarvanjem zob pri ljudeh, če ga dajemo med razvojem zob (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Kliničnih izkušenj z uporabo tigeciklina za zdravljenje okužb pri pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali več, je zelo malo (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Posledično je treba uporabo pri otrocih omejiti na klinične primere, kjer ni razpoložljive druge antibakterijske terapije.

Pri otrocih in mladostnikih sta zelo pogosta neželena učinka navzea in bruhanje (glejte poglavje 4.8). Zaradi možnosti dehidracije je potrebna previdnost. Zaželeno je, da se tigeciklin pri pediatričnih bolnikih daje z infuzijo, ki traja 60 minut.

Pri otrocih so bolečino v trebuhu pogosteje poročali kot pri odraslih. Bolečina v trebuhu je lahko pokazatelj pankreatitisa. Če se pojavi pankreatitis, je treba zdravljenje s tigeciklinom prekiniti.

Pred uvedbo zdravljenja s tigeciklinom in redno med zdravljenjem je treba spremljati izvide testov jetrne funkcije, koagulacijske parametre, hematološke parametre, amilazo in lipazo.

Zdravila Tigeciklin Accord ne smemo uporabljati pri otrocih, mlajših od 8 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini in ker je uporaba tigeciklina lahko povezana s trajnim obarvanjem zob (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Tigecycline Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasno dajanje tigeciklina in varfarina (v enkratnem 25-miligramskem odmerku) zdravim osebam je povzročilo zmanjšanje očistka R-varfarina in S-varfarina za 40 % oziroma 23 % in zvečanje AUC za 68 % oziroma 29 %. Mehanizem te interakcije še ni pojasnjen. Podatki, ki so na voljo, ne kažejo na to, da bi lahko ta interakcija povzročila znatne spremembe internacionalnega normaliziranega razmerja

(INR). Ker pa lahko tigecklin podaljša tako protrombinski čas (PČ) kot aktivirani parcialni tromboplastinski čas, moramo skrbno spremljati zadevne koagulacijske teste, kadar dajemo tigecklin sočasno z antikoagulantmi (glejte poglavje 4.4). Varfarin ni vplival na farmakokinetični profil tigecklina.

Tigecklin se ne presnavlja v večji meri. Zato ni pričakovati, da bi učinkovine, ki zavirajo ali inducirajo aktivnost izoencimov CYP450, vplivale na očistek tigecklina. *In vitro* tigecklin ni niti kompetitiven inhibitor niti ireverzibilen inhibitor encimov CYP450 (glejte poglavje 5.2).

Ko so tigecklin v priporočenih odmerkih (0,5 mg, nato 0,25 mg na dan) dajali zdravim odraslim, ni vplival na hitrost ali obseg absorpcije, niti na očistek digoksina. Digoksin ni vplival na farmakokinetični profil tigecklina. Zato pri sočasni uporabi tigecklina z digoksinom prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Sočasna uporaba antibiotikov s peroralnimi kontraceptivi lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Sočasna uporaba zaviralcev tigecklina in kalcinevrina, kot sta takrolimus ali ciklosporin, lahko povzroči zvišanje najnižjih serumskih koncentracij zaviralcev kalcinevrina. Zato je treba med zdravljenjem s tigecklinom spremljati serumske koncentracije zaviralcev kalcinevrina, da se prepreči toksičnost zdravila.

Na podlagi *in vitro* študije je tigecklin substrat P-gp. Sočasna uporaba inhibitorjev P-gp (npr. ketokonazola ali ciklosporina) ali induktorjev P-gp (npr. rifampicina) bi lahko vplivala na farmakokinetiko tigecklina (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tigecklina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Kot je znano za antibiotike tetraciklinske skupine, lahko tudi tigecklin povzroči trajne okvare zob (obarvanje in okvare sklenine) in zakasnitev zakostenevanja pri plodovih, ki so bili zdravilu izpostavljeni *in utero* v drugi polovici nosečnosti, in pri otrocih, mlajših od osem let, zaradi kopičenja v tkivih z velikim obratom kalcija in nastajanja kompleksov kalcijevega kelata (glejte poglavje 4.4). Tigecklina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s tigecklinom.

Dojenje

Ni znano, ali se tigecklin/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje tigecklina/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s tigecklinom, pri čemer je treba upoštevati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinki tigecklina na plodnost pri ljudeh niso raziskani. Neklinične študije, opravljene s tigecklinom pri podganah, ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja. Pri podganih samicah ni bilo vpliva na ovarije ali cikle estrusa pri izpostavljenostih, ki so bile do 4,7-krat večje od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lahko se pojavi omotica, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celotno število bolnikov s cSSTI ter cIAI, zdravljenih s tigeceklinom v kliničnih študijah faze 3 in 4, je bilo 2.393.

V kliničnih preskušanjih sta bila najpogostejša neželena učinka, ki sta se pojavila v zvezi z zdravljenjem z zdravilom, reverzibilna navzea (21 %) in bruhanje (13 %), ki sta se navadno pojavila v začetku zdravljenja (prvi ali drugi dan zdravljenja) in sta bila na splošno blaga do zmerna.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi tigeceklina, vključno s kliničnimi preskušnji in izkušnjami v obdobju trženja, so navedeni v spodnji preglednici.

Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Neznani pogosti (ni mo iz razp podatki
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa/septični šok, pljučnica, absces, okužbe			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), podaljšan protrombinski čas (PČ)	trombocitopenija, zvečano internacionalno normalizirano razmerje (INR)	hipofibrinogenemija	
Bolezni imunskega sistema					anafilaktoidne (glejte in 4.4)
Presnovne in prehranske motnje		hipoglikemija, hipoproteinemija			
Bolezni živčevja		omotica			
Žilne bolezni		flebitis	tromboflebitis		
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, driska	bolečina v trebuhu, dispepsija, anoreksija	akutni pankreatitis (glejte poglavje 4.4)		

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Neznani pogostosti (ni mo iz razp podatki)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje aspartat-aminotransferaze (AST) v serumu in zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu, hiperbilirubinemija	zlatenica, poškodba jeter, večinoma holestatska		odpov (glejte
Bolezni kože in podkožja		pruritus, izpuščaj			hude k vključ Johnso sindro
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		slabše celjenje, reakcija na mestu injiciranja, glavobol	vnetje na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, flebitis na mestu injiciranja		
Preiskave		zvišana amilaza v serumu, zvišan dušik sečnine v krvi (BUN)			
* neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja					

Opis izbranih neželenih učinkov

Učinki zdravil iz skupine antibiotikov

Pseudomembranski kolitis, katerega stopnja izraženosti lahko sega od blagega do smrtno nevarnega (glejte poglavje 4.4).

Razraščanje neobčutljivih mikroorganizmov, vključno z glivicami (glejte poglavje 4.4).

Učinki zdravil iz skupine tetraciklinov

Antibiotiki glicilciklinske skupine so po zgradbi podobni antibiotikom tetraciklinske skupine. Med neželenimi učinki zdravil iz skupine tetraciklinov so lahko preobčutljivost za svetlobo, benigna intrakranialna hipertenzija, pankreatitis in antianabolno delovanje, ki lahko povzroči zvišan dušik sečnine v krvi, azotemijo, acidozo in hiperfosfatemijo (glejte poglavje 4.4).

Tigeciklin je lahko povezan s trajnim obarvanjem zob, če ga dajemo med razvojem zob (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah faze 3 in 4 so pri bolnikih s cSSTI ter cIAI, zdravljenih s tigeciklinom, pogosteje poročali o resnih neželenih učinkih, povezanih z okužbami (7,1 %) kot pri bolnikih, zdravljenih s primerjalnimi zdravili (5,3 %). Opazili so pomembne razlike glede sepse/septičnega šoka med tigeciklinom (2,2 %) in primerjalnimi zdravili (1,1 %).

O nenormalnostih AST in ALT pri bolnikih, zdravljenih s tigeciklinom, so pogosteje poročali v obdobju po končanem zdravljenju kot pri bolnikih, zdravljenih s primerjalnim zdravilom, pri katerih so se le-te pogosteje pojavljale med zdravljenjem.

V vseh študijah faze 3 in 4 (študijah cSSTI ter študijah cIAI) je umrlo 2,4 % (54/2.216) bolnikov, ki so prejeli tigeciklin, in 1,7 % (37/2.206) bolnikov, ki so prejeli primerjalne učinkovine.

Pediatrična populacija

Na voljo je le malo podatkov o varnosti iz dveh farmakokinetičnih študij (glejte poglavje 5.2). V omenjenih študijah niso opazili novih ali nepričakovanih podatkov o varnosti tigeciklina.

Varnost tigeciklina so preučili v odprti farmakokinetični študiji s povečevanjem enkratnega odmerka pri 25 otrocih, starih od 8 do 16 let, kmalu po okrevanju po okužbi. Profil neželenih učinkov tigeciklina pri teh 25 preiskovancih je bil na splošno skladen s profilom pri odraslih.

Varnost tigeciklina so preučili tudi v odprti farmakokinetični študiji z večkratnim odmerjanjem s povečevanjem odmerka pri 58 otrocih, starih od 8 do 11 let, s cSSTI (n = 15), cIAI (n = 24) ali zunajbolnišnično pljučnico (n = 19). Profil neželenih učinkov tigeciklina pri teh 58 preiskovancih je bil na splošno skladen s profilom pri odraslih, razen pri navzei (48,3 %), bruhanju (46,6 %) in zvišanju ravni lipaze v serumu (6,9 %), saj so se ti neželeni učinki pri otrocih pojavljali pogosteje kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja specifičnih podatkov ni na voljo. Intravensko dajanje tigeciklina zdravim prostovoljcem v enkratnem 300-miligramskem odmerku v času 60 minut je bilo povezano z večjo pojavnostjo navzee in bruhanja. Tigeciklin se s hemodializo ne odstrani v pomembnih količinah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, tetraciklini, oznaka ATC: J01AA12.

Mehanizem delovanja

Glicilciklinski antibiotik tigeciklin inhibira prepisovanje beljakovin z ribonukleinske kisline (RNA) pri bakterijah, tako da se veže na ribosomsko podenoto 30S in blokira vstop aminoacilnih molekul tRNA na mesto A na ribosomu. To prepreči vgradnjo aminokislinskih ostankov v podaljšujoče se peptidne verige.

Na splošno velja, da je tigeciklin bakteriostatik. Pri koncentraciji, ki je bila štirikrat višja od minimalne inhibicijske koncentracije (MIC), so pri tigeciklinu opazovali zmanjšanje 2-log števila kolonij proti *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* in *Escherichia coli*.

Mehanizem odpornosti

Tigeciklin je sposoben premagati oba poglobitna mehanizma odpornosti proti tetraciklinom, ribosomsko zaščito in iztok. Pri družini *Enterobacterales* so dokazali navzkrižno odpornost med izolati, odpornimi proti tigeciklinu in minociklinu, zaradi iztočnih črpalk z multimedikamentozno rezistenco (MDR). Med tigeciklinom in večino skupin antibiotikov ni navzkrižne odpornosti na podlagi tarče.

Tigeciklin je dovzeten za kromosomsko kodirane multimedikamentozne iztočne črpalke družine *Proteae* in vrste *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeni družine *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. in *Morganella* spp.) so na splošno manj občutljivi za tigeciklin kot druge *Enterobacterales*. Zmanjšano občutljivost pri obeh skupinah so pripisali čezmerni ekspresiji nespecifične AcrAB multimedikamentozne iztočne črpalke. Zmanjšano občutljivost pri *Acinetobacter baumannii* so pripisali čezmerni ekspresiji AdeABC iztočne črpalke.

Protibakterijska aktivnost v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi zdravili

V študijah *in vitro* so redko opazili antagonizem med tigeciklinom in drugimi pogosto uporabljenimi razredi antibiotikov.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIC), ki jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila (EUCAST), so naslednje:

Mejne vrednosti EUCAST		
Patogen	Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIC) (mg/l)	
	≤ S (Susceptible) (občutljiv)	> R (Resistant) (odporen)
<i>Enterobacterales:</i> <i>Escherichia coli</i> in <i>Citrobacter koseri</i> : ^(†)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C in G	≤ 0,125	> 0,125

^(†)Pri drugih *Enterobacterales* se aktivnost tigeciklina spreminja od nezadostne pri *Proteus* spp., *Morganella morganii* in *Providencia* spp. do spremenljive pri drugih vrstah.

Za anaerobne bakterije obstajajo klinični dokazi o učinkovitosti pri polimikrobnih intraabdominalnih okužbah, vendar ni nikakršne korelacije med vrednostmi MIC, podatki o farmakokinetiki in farmakodinamiki in kliničnim izidom. Zato mejne vrednosti za občutljivost niso podane. Opozorjamo, da so porazdelitve MIC za organizme rodov *Bacteroides* in *Clostridium* široke in lahko vključujejo vrednosti, ki presegajo 2 mg/l tigeciklina.

Dokazov klinične učinkovitosti tigeciklina proti enterokokom je malo. Vendar se je pokazalo, da se v kliničnih preskušanjih polimikrobne intraabdominalne okužbe odzivajo na zdravljenje s tigeciklinom.

Občutljivost

Pogostost pojava pridobljene odpornosti se lahko pri izbranih vrstah krajevno in časovno spreminja. Informacije z lokalnega območja o odpornosti mikroorganizmov so zaželeno, posebno še pri zdravljenju težkih okužb. Če je na lokalnem območju prevalenca odpornosti tolikšna, da je koristnost zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, po potrebi poiščite nasvet strokovnjaka.

Patogen
Običajno občutljive vrste
<u>Grampozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Skupina <i>Streptococcus anginosus</i> * (vključuje <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> in <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokoki skupine viridans <u>Gramnegativni aerobi</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Anaerobi</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Vrste, pri katerih je lahko problematična pridobljena odpornost
<u>Gramnegativni aerobi</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>Anaerobi</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> †
Naravno odporni organizmi
<u>Gramnegativni aerobi</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* označuje vrsto, za katero velja, da je bila aktivnost proti njej zadovoljivo prikazana v kliničnih študijah.

† glejte poglavje 5.1, *Mejne vrednosti zgoraj*.

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, s placebom in učinkovino nadzorovani navzkrižni podrobni študiji QTc s štirimi skupinami, pri 46 zdravih preiskovancih niso ugotovili pomembnega učinka enkratnega intravenskega odmerka 50 mg ali 200 mg tigeciklina na interval QTc.

Pediatrična populacija

V odprti študiji z večkratnim odmerjanjem s povečevanjem odmerka je 39 otrok, starih od 8 do 11 let, s cIAI ali cSSTI prejelo tigeciklin (0,75, 1 ali 1,25 mg/kg). Vsi bolniki so prejeli tigeciklin i.v. vsaj

3 zaporedne dni do največ 14 zaporednih dni z možnostjo prehoda na peroralni antibiotik 4. dan ali pozneje.

Klinično ozdravitev so ocenjevali od 10 do 21 dni po prejemu zadnjega odmerka zdravila. Povzetek kliničnega odziva v modificirani populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (mITT - *modified intent-to-treat*), je prikazan v spodnji preglednici.

Klinična ozdravitev, populacija mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikacija	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zapletene intraabdominalne okužbe (cIAI)	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI)	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Skupaj	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

Zgoraj navedene podatke o učinkovitosti je treba vrednotiti previdno, saj je bila v tej študiji dovoljena sočasna uporaba drugih antibiotikov. Poleg tega je treba upoštevati tudi majhno število bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tigeciklin se daje intravensko in ima zato 100-odstotno biološko uporabnost.

Porazdelitev

Vezava tigeciklina na plazemske beljakovine *in vitro* sega od približno 71 % do 89 % pri koncentracijah, ki so jih opazovali v kliničnih študijah (0,1 do 1,0 µg/ml). Farmakokinetične študije na živalih in ljudeh so pokazale, da se tigeciklin z lahkoto porazdeljuje v tkiva. Pri podganah, ki so prejele bodisi enkratni odmerki bodisi po več odmerkov ¹⁴C-tigeciklina, se je radioaktivnost dobro porazdelila v večino tkiv, pri čemer so največjo celotno izpostavljenost izmerili v kostnem mozgu, slinavkah, ščitnici, vranici in ledvici. Pri ljudeh je bil volumen porazdelitve tigeciklina v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno 500 do 700 l (7 do 9 l/kg), kar kaže, da se tigeciklin obsežno prerazporedi iz plazemskega prostora in se kopiči v tkivih.

Ni podatkov o morebitnem prehajanju tigeciklina skozi krvno-možgansko pregrado pri ljudeh. V kliničnofarmakoloških študijah, v katerih so uporabljali shemo terapevtskega odmerjanja 100 mg, nato pa 50 mg vsakih 12 ur, je bila serumska C_{max} tigeciklina v stanju dinamičnega ravnovesja 866 ± 233 ng/ml pri 30-minutnih infuzijah in 634 ± 97 ng/ml pri 60-minutnih infuzijah. AUC_{0-12h} v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 2349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformacija

Ocenjujejo, da se povprečno manj kot 20 % tigeciklina presnovi, preden se izloči. Pri zdravih moških prostovoljcih je bila, potem ko so prejeli ¹⁴C-tigeciklin, primarna snov, označena s ¹⁴C, ki so jo prestregli iz urina in blata, nespremenjeni tigeciklin, prisotni pa so bili tudi glukuronid, N-acetilni presnovek in tigeciklinov epimer.

Raziskave v mikrosomih človeških jeter *in vitro* kažejo, da tigeciklin ne zavira presnove, ki jo posreduje katerakoli od naslednjih šestih izoform citokroma P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, in 3A4, s kompetitivno inhibicijo. Poleg tega tigeciklin pri inhibiciji CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A ni kazal odvisnosti od NADPH, kar kaže na odsotnost encimskega mehanizma inhibicije teh CYP encimov.

Izločanje

Prestrežena celotna radioaktivnost v blatu in urinu po danem odmerku ¹⁴C-tigeciklina kaže, da se 59 % odmerka izloči iz telesa z žolčem in blatom, 33 % pa se ga izloči z urinom. V celoti gledano je primarna pot odstranjevanja tigeciklina iz telesa izločanje nespremenjenega tigeciklina z žolčem. Glukuronidacija in izločanje nespremenjenega tigeciklina skozi ledvice sta manj pomembni poti.

Celotni očistek tigeciklina po intravenskem infundiranju je 24 l/h. Ledvični očistek predstavlja približno 13 % celotnega očistka. Tigeciklin kaže polieksponencialno eliminacijo iz seruma s srednjim končnim razpolovnim časom odstranjevanja iz telesa po več odmerkih, ki je 42 ur, čeprav obstaja velika variabilnost med posamezniki.

In vitro študije s celicami Caco-2 kažejo, da tigeciklin ne zavira toka digoksina, kar kaže, da tigeciklin ni inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Ta *in vitro* informacija je v skladu s pomanjkanjem učinka tigeciklina na očistek digoksina, opaženim v *in vivo* študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je opisana zgoraj (glejte poglavje 4.5).

Tigeciklina je substrat P-gp, kar temelji na študiji *in vitro*, opravljeni na celični liniji s prekomerno izraženim P gp. Potencialni prispevek P-gp-posredovanega transporta na *in vivo* razporeditev tigeciklina ni znan. Sočasna uporaba inhibitorjev P-gp (npr. ketokonazola ali ciklosporina) ali induktorjev P-gp (npr. rifampicina) bi lahko vplivala na farmakokinetiko tigeciklina.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter se farmakokinetika tigeciklina po enkratnem odmerku ni spremenila. Pri bolnikih z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter (razred B oziroma C po Child-Pughovi lestvici) pa se je sistemski očistek tigeciklina zmanjšal za 25 % oziroma 55 %, razpolovni čas tigeciklina pa podaljšal za 23 % oziroma 43 % (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z insuficienco ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min, n = 6) se farmakokinetika tigeciklina po enkratnem odmerku ni spremenila. Pri hudi okvari ledvic je bila AUC za 30 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

Med zdravimi starejšimi bolniki in mlajšimi osebami niso v celoti gledano opazili nikakršnih razlik v farmakokinetiki (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko tigeciklina so preučevali v dveh študijah. V prvo študijo so bili vključeni otroci, stari 8-16 let (n = 24), ki so prejeli enkratni odmerek tigeciklina (0,5, 1 ali 2 mg/kg, do največjega odmerka 50 mg, 100 mg oz. 150 mg), apliciran intravensko v času 30 minut. V drugo študijo so bili vključeni otroci, stari 8-11 let, ki so prejeli večkratne odmerke tigeciklina (0,75, 1 ali 1,25 mg/kg, do največjega odmerka 50 mg) vsakih 12 ur, aplicirane intravensko v času 30 minut. V teh študijah ni bilo polnilnega odmerka. Farmakokinetični parametri so povzeti v spodnji preglednici.

Odmerek normaliziran na povprečno 1 mg/kg ± SD, C_{max} in AUC tigeciklina pri otrocih			
starost (let)	n	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
enkratni odmerek			
8–11	8	3.881 ± 6.637	4.034 ± 2.874
12–16	16	8.508 ± 11.433	7.026 ± 4.088
večkratni odmerki			
8–11	42	1.911 ± 3.032	2.404 ± 1.000
* AUC _{0-∞} pri enkratnem odmerku, AUC _{0-12h} pri večkratnih odmerkih			

Tarčna AUC_{0-12h} pri odraslih po priporočenem 100 mg polnilnem odmerku in 50 mg nadaljnjih odmerkih vsakih 12 ur je bila približno 2.500 ng•h/ml.

Analiza populacijske farmakokinetike je v obeh študijah pokazala, da je telesna masa sospremenljivka očistka tigeciklina pri otrocih, starih 8 let ali več. Shema odmerjanja 1,2 mg/kg tigeciklina vsakih 12 ur (do največjega odmerka 50 mg vsakih 12 ur) pri otrocih, starih od 8 do < 12 let, in 50 mg vsakih 12 ur pri mladostnikih, starih od 12 do < 18 let, bi verjetno privedla do izpostavljenosti, primerljive tistim pri odraslih, zdravljenih z odobreno shemo odmerjanja.

Pri več otrocih v omenjenih študijah so ugotovili večje vrednosti C_{max} kot pri odraslih. Zaradi tega je pri otrocih in mladostnikih potrebna previdnosti pri hitrosti infundiranja tigeciklina.

Spol

Očistek tigeciklina se med moškimi in ženskami ni klinično pomembno razlikoval. Ocenili so, da je bila AUC za 20 % večja pri ženskah kot pri moških.

Rasa

Očistek tigeciklina se med pripadniki različnih ras ni razlikoval.

Telesna masa

Očistek, na telesno maso normalizirani očistek in AUC, se med bolniki z različno telesno maso, tudi pri tistih, ki so tehtali ≥ 125 kg, niso znatno razlikovali. AUC je bila pri bolnikih, ki so tehtali ≥ 125 kg, za 24 % manjša. Za bolnike s telesno maso 140 kg ali več podatki niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah in psih so pri tigeciklinu ob izpostavljenosti, ki je bila 8-krat oziroma 10-krat večja od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC pri podganah oziroma psih, ugotovili limfoidno osiromašenje/atrofijo bezgavk, vranice in priželjca, zmanjšane koncentracije eritrocitov, retikulocitov, levkocitov in trombocitov v povezavi z zmanjšanim številom celic v kostnem mozgu in škodljive učinke na ledvicah in prebavilih. Dokazali so, da so te spremembe po dveh tednih dajanja zdravila reverzibilne.

Pri podganah so opazili obarvanje kosti, ki po dveh tednih dajanja zdravila ni bilo več reverzibilno.

Rezultati študij na živalih kažejo, da tigeciklin prehaja skozi posteljico in ga najdemo v plodovih tkivih. V študijah škodljivih vplivov na razmnoževanje so pri tigeciklinu opazili zmanjšano težo plodov pri podganah in kuncih (z njo je bila povezana tudi zapoznela kostenitev). Tigeciklin pri podganah in kuncih ni bil teratogen. Tigeciklin ni vplival na parjenje ali plodnost pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile do 4,7-krat večje od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC. Pri podganjih samicah ni bilo vpliva na ovarije ali cikle estrusa pri izpostavljenostih, ki so bile do 4,7-krat večje od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC.

Rezultati študij na živalih, pri katerih so uporabljali tigeciklin, označen s ^{14}C , kažejo, da se tigeciklin z lahkoto izloča preko mleka doječih podgan. Dojeni mladiči so bili zaradi izpostavljenosti preko materinega mleka komaj kaj ali sploh nič sistemsko izpostavljeni tigeciklinu, kar se sklada z omejeno peroralno biološko uporabnostjo tigeciklina.

Dolgoročnih študij na živalih za vrednotenje kancerogenega potenciala tigeciklina niso opravili, kratkoročne študije genotoksičnosti tigeciklina pa so bile negativne.

V študijah na živalih je bilo intravensko dajanje tigeciklina v bolusu povezano s histaminskim odzivom. Te učinke so opazovali pri izpostavljenosti, ki je bila 14-krat oziroma 3-krat večja od dnevnega odmerka za ljudi na podlagi AUC pri podganah oziroma psih.

Po uporabi tigeciklina niso pri podganah opazili nikakršnih dokazov preobčutljivosti za svetlobo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

maltoza monohidrat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Naslednjih učinkovin ni dovoljeno injicirati sočasno skozi isti podaljšek Y kot tigeciklin: amfotericin B, amfotericin B v obliki lipidnega kompleksa, diazepam, esomeprazol, omeprazol in intravenske raztopine, ki bi lahko povzročile zvišanje pH nad 7.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Rekonstituirana raztopina: Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 6 ur pri 20–25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo biti daljši od zgoraj opredeljenih časovnih obdobij za kemijsko in fizikalno stabilnost.

Razredčena raztopina: Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri 20–25 °C in za 48 ur pri 2–8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo biti daljši od zgoraj opredeljenih časovnih obdobij za kemijsko in fizikalno stabilnost.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-mililitrske steklene vialo iz prozornega stekla tipa 1, zaprte z zamaškom iz sive bromobutilne gume in aluminijasto »flip-off« zaporko.

Velikost pakiranja z eno vialo ali desetimi vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek morate rekonstituirati s 5,3 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, 5-odstotne (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje ali z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje, tako da dosežete koncentracijo tigeciklina 10 mg/ml. Vialo nežno vrtite, dokler se zdravilo ne raztopi. Takoj nato odzemeti 5 ml rekonstituirane raztopine iz vialo in jo dodajte v 100-mililitrsko vrečko za intravensko infuzijo ali drug primeren vsebnik za infuzijo (na primer steklenico).

Za 100-miligramski odmerek rekonstituirajte dve viali v 100-mililitrsko vrečko za intravensko infuzijo ali drug primeren vsebnik za infuzijo (na primer steklenico). Opozorilo: viala vsebuje 6-odstoten presežek. Zato 5 ml rekonstituirane raztopine ustreza 50 mg učinkovine.

Rekonstituirana raztopina mora biti rumene do oranžne barve; če raztopina ni take barve, jo morate zavreči. Zdravila za parenteralno uporabo morate s prostim očesom pregledati, da se prepričate, da ne vsebujejo delcev in da niso obarvana (na primer zeleno ali črno), preden jih vbrizgate bolniku.

Tigeciklin morate aplicirati intravensko po ločenem infuzijskem kanalu ali skozi podaljšek Y. Če uporabljate intravenski kanal za zaporedno infundiranje več različnih učinkovin, ga morate pred infuzijo tigeciklina in po njej splakniti bodisi z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje bodisi s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Injicirati morate z infuzijsko raztopino, ki je kompatibilna s tigeciklinom in morebitnim/-i drugim/-i zdravilom/-i, po tem skupnem kanalu (glejte poglavje 6.2).

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo; morebitno neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

Med kompatibilnimi intravenskimi raztopinami so 0,9-odstotna (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje, 5-odstotna (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje in raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje.

Kompatibilnost tigeciklina, razredčenega z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom za injiciranje, pri injiciranju v podaljšek Y so dokazali za naslednja zdravila in vehikle: amikacin, dobutamin, dopaminijev klorid, gentamicin, haloperidol, Ringerjev laktat, lidokainijev klorid, metoklopramid, morfin, noradrenalin, piperacilin/tazobaktam (pripravek z EDTA), kalijev klorid, propofol, ranitidinijev klorid, teofilin in tobramicin.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1394/001 (10 vial)
EU/1/19/1394/002 (1 viala)

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. aprila 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tigeciklin Accord 50 mg prašek za raztopino za infundiranje
tigeciklin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 50 mg tigeciklina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ena viala vsebuje maltozo monohidrat. pH je uravnan s klorovodikovo kislino in po potrebi z natrijevim hidroksidom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje

1 viala

10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo, ki vsebuje navodila za rekonstitucijo in redčenje zdravila!
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1394/001 (10 vial)
EU/1/19/1394/002 (1 viala)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tigeciklin Accord 50 mg prašek za infuzijo
tigeciklin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tigeciklin Accord 50 mg prašek za raztopino za infundiranje tigeciklin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke za vas ali vašega otroka!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tigeciklin Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tigeciklin Accord
3. Kako uporabljati zdravilo Tigeciklin Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tigeciklin Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tigeciklin Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tigeciklin Accord je antibiotik glicilciklinske skupine, ki deluje tako, da zaustavi rast bakterij, ki povzročajo okužbe.

Zdravnik je vam ali vašemu otroku, staremu 8 let ali več, predpisal zdravilo Tigeciklin Accord, ker ima/-te eno od naslednjih vrst resnih okužb:

- zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv (tkiva pod kožo), razen okužb diabetičnega stopala,
- zapleteno okužbo v trebuhu.

Zdravilo Tigeciklin Accord se uporablja le v primerih, ko zdravnik presodi, da drugi antibiotiki niso primerni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tigeciklin Accord

Ne uporabljajte zdravila Tigeciklin Accord:

- če ste alergični na tigeciklin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste alergični na tetraciklinsko skupino antibiotikov (na primer minociklin, doksiciklin itn.), ste mogoče alergični tudi na tigeciklin.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Tigeciklin Accord se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če se vam rane slabo ali počasi celijo;
- če imate drisko, še preden začnete prejemati zdravilo Tigeciklin Accord. Če se vam razvije driska med zdravljenjem ali po njem, to takoj povejte zdravniku. Ne vzemite zdravil proti driski, ne da bi prej vprašali zdravnika;

- če imate ali ste kdaj prej imeli kakšne neželene učinke zaradi antibiotikov tetraciklinske skupine (na primer preobčutljivost kože za sončno svetlobo, obarvanje razvijajočih se zob, vnetje trebušne slinavke in spremembe nekaterih laboratorijskih vrednosti, s katerimi se meri, kako dobro se vam strjuje kri);
- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri. Odvisno od stanja vaših jeter vam bo zdravnik mogoče zmanjšal odmerek, da bo preprečil morebitne neželene učinke;
- če imate zaporo žolčevodov (holestazo);
- če imate krvavitveno motnjo ali se zdravite z antikoagulantnimi zdravili, saj lahko to zdravilo vpliva na strjevanje krvi.

Med zdravljenjem z zdravilom Tigeciklin Accord:

- takoj povejte zdravniku, če se vam razvijejo simptomi alergijske reakcije;
- takoj povejte zdravniku, če se vam razvijejo hude bolečine v trebuhu, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) in bruhanje. To so lahko simptomi akutnega pankreatitisa (vnetje trebušne slinavke, ki se lahko kaže kot huda bolečina v trebuhu, navzea in bruhanje);
- pri nekaterih resnih okužbah lahko zdravnik uporabi zdravilo Tigeciklin Accord v kombinaciji z drugimi antibiotiki;
- vaš zdravnik bo skrbno spremljal, če se je pri vas pojavila še kakšna druga bakterijska okužba. Če se bo pojavila še kakšna druga bakterijska okužba, bo vaš zdravnik morda predpisal drugačen antibiotik, specifičen za vrsto prisotne okužbe;
- čeprav se antibiotiki, tudi zdravilo Tigeciklin Accord, borijo proti nekaterim bakterijam, lahko druge bakterije in glivice še naprej rastejo. To se imenuje razraščanje. Vaš zdravnik bo skrbno spremljal, če bi se pri vas pojavila kakšna okužba, in jo bo po potrebi tudi zdravil.

Otroci

Zdravilo Tigeciklin Accord se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 8 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini in ker lahko povzroča trajne okvare zob, na primer obarvanost razvijajočih se zob.

Druga zdravila in zdravilo Tigeciklin Accord

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravilo Tigeciklin Accord lahko podaljša nekatere teste, s katerimi merimo, kako dobro se vam strjuje kri. Pomembno je, da poveste zdravniku, če jemljete zdravila, ki preprečujejo prekomerno strjevanje krvi (imenujejo se antikoagulantni). Če je tako, vas bo zdravnik skrbno spremljal.

Zdravilo Tigeciklin Accord lahko zmanjša delovanje kontracepcijskih tablet. Pogovorite se z zdravnikom o tem, ali potrebujete med zdravljenjem z zdravilom Tigeciklin Accord še dodatno kontracepcijsko metodo.

Zdravilo Tigeciklin Accord lahko poveča učinek zdravil, ki se uporabljajo za zaviranje delovanja imunskega sistema (na primer takrolimusa ali ciklosporina). Če jemljete ta zdravila, je pomembno, da o tem obvestite svojega zdravnika, ki bo poskrbel za natančno spremljanje vašega zdravstvenega stanja.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Tigeciklin Accord lahko škoduje plodu. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden boste vzeli to zdravilo.

Ni znano, če tigeciklin pri ljudeh prehaja v materino mleko. Preden začnete dojiti svojega otroka, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tigeciklin Accord lahko povzroči neželene učinke, kot na primer omotico. To lahko zmanjša vašo sposobnost za upravljanje motornih vozil ali strojev.

Zdravilo Tigeciklin Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Tigeciklin Accord

Zdravilo Tigeciklin Accord vam bo dajal zdravnik ali medicinska sestra.

Priporočeni začetni odmerek pri odraslih je 100 mg, nato pa 50 mg vsakih 12 ur. Ta odmerek se daje intravensko (neposredno v žilo) v časovnem intervalu 30 do 60 minut.

Priporočeni odmerek pri otrocih, starih od 8 do < 12 let, je 1,2 mg/kg vsakih 12 ur intravensko do največjega odmerka 50 mg vsakih 12 ur.

Priporočeni odmerek pri mladostnikih, starih od 12 do < 18 let, je 50 mg vsakih 12 ur.

Zdravljenje navadno traja 5 do 14 dni. Zdravnik bo odločil, kako dolgo se boste zdravili.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Tigeciklin Accord, kot bi smeli

Če vas skrbi, da ste morda prejeli prevelik odmerek zdravila Tigeciklin Accord, se nemudoma pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če niste prejeli zdravila Tigeciklin Accord

Če menite, da niste prejeli predvidenega odmerka, se nemudoma pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pseudomembranski kolitis se lahko pojavi pri uporabi večine antibiotikov in tudi pri uporabi zdravila Tigeciklin Accord. Prepoznamo ga po hudi, trdovratni ali krvavi driski, povezani z bolečinami v trebuhu ali vročino, ki je lahko znak resnega črevesnega vnetja in se lahko pojavi med vašim zdravljenjem ali po koncu zdravljenja.

Zelo pogosti neželeni učinki so (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, driska

Pogosti neželeni učinki so (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- abscesi (ognojki), okužbe
- laboratorijsko ugotovljena zmanjšana sposobnost strjevanja krvi
- omotica
- draženje vene zaradi injiciranja, ki vključuje bolečino, vnetje, oteklino in krvni strdek
- bolečine v trebuhu, dispepsija (bolečine v trebuhu in prebavne težave), anoreksija (izguba ali pomanjkanje apetita)
- zvišana raven jetrnih encimov, hiperbilirubinemija (zvišana raven žolčnega barvila v krvi)
- pruritus (srbenje), kožni izpuščaji
- slabo ali počasno celjenje ran
- glavobol

- zvišana raven amilaze, encima, ki ga najdemo v žlezah slinavkah in trebušni slinavki, zvišana raven dušika sečnine v krvi (BUN)
- pljučnica
- znižana raven sladkorja v krvi
- sepsa (huda okužba v telesu in krvnem obtoku)/septični šok (težko zdravstveno stanje, ki lahko kot posledica sepse povzroči odpoved več organov in smrt)
- reakcija na mestu injiciranja (bolečina, rdečina, vnetje)
- znižana raven beljakovin v krvi

Občasni neželeni učinki so (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- akutni pankreatitis (vnetje trebušne slinavke, ki lahko povzroči hude bolečine v trebuhu, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) in bruhanje)
- zlatenica (rumeno obarvanje kože), vnetje jeter
- znižana koncentracija krvnih ploščic v krvi (ki lahko zveča nagnjenost h krvavitvam in povzroči modrice/hematome)

Redki neželeni učinki so (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizka raven fibrinogena v krvi (beljakovine, ki sodeluje pri strjevanju krvi).

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo so (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- anafilaksija/anafilaktoidne reakcije (ki so lahko blage do hude, vključno z nenadno generalizirano alergijsko reakcijo, ki lahko povzroči smrtno nevaren šok [npr. oteženo dihanje, padec krvnega tlaka, pospešen srčni utrip])
- odpoved jeter
- kožni izpuščaji, ki lahko vodi do mehurjev in luščenja kože (Stevens-Johnsonov sindrom)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tigeciklin Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjevanje pripravljene zdravila

Rekonstituirana raztopina: Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 6 ur pri 20–25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo biti daljši od zgoraj opredeljenih časovnih obdobij za kemijsko in fizikalno stabilnost.

Razredčena raztopina: Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri 20–25 °C in za 48 ur pri 2–8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo biti daljši od zgoraj opredeljenih časovnih obdobij za kemijsko in fizikalno stabilnost.

Raztopina zdravila Tigeciklin Accord mora biti po raztapljanju rumene do oranžne barve; če raztopina ni take barve, jo je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tigeciklin Accord

Učinkovina je tigeciklin. Ena viala vsebuje 50 mg tigeciklina.

Druge sestavine zdravila so maltoza monohidrat, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Tigeciklin Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Tigeciklin Accord je na voljo v obliki praška za raztopino za infundiranje v vialah. Pred redčenjem je videti kot oranžen prašek ali pogača. Te viale dobavljajo bolnišnicam v pakiranjih z eno vialo ali pakiranjem z desetimi vialami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Prašek je treba raztopiti v viali z majhno količino raztopine. Vialo je treba nežno vrteti, dokler se zdravilo ne raztopi. Nato je treba raztopino takoj z brizgo posrkati iz viale in jo dodati 100-mililitrski vrečki za intravensko infundiranje ali kakšnemu drugemu primernemu infuzijskemu vsebniku v bolnišnici.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalci:

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

ali

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom (glejte tudi **3. Kako uporabljati zdravilo Tigeciklin Accord** v tem navodilu za uporabo)

Prašek morate rekonstituirati s 5,3 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, 5-odstotne (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje ali z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje, tako da dosežete koncentracijo tigeciklina 10 mg/ml. Vialo nežno vrtite, dokler se učinkovina ne raztopi. Takoj nato odzemetite 5 ml rekonstituirane raztopine iz vialo in jo dodajte v 100-mililitrsko vrečko za intravensko infuzijo ali drug primeren vsebnik za infuzijo (na primer steklenico).

Za 100-miligramski odmerek rekonstituirajte dve viali v 100-mililitrsko vrečko za intravensko infuzijo ali drug primeren vsebnik za infuzijo (na primer steklenico).

Opozorilo: viala vsebuje 6-odstoten presežek. Zato 5 ml rekonstituirane raztopine ustreza 50 mg učinkovine. Rekonstituirana raztopina mora biti rumene do oranžne barve; če raztopina ni take barve, jo morate zavreči. Zdravila za parenteralno uporabo morate s prostim očesom pregledati, da se prepričate, da ne vsebujejo delcev in da niso obarvana (na primer zeleno ali črno), preden jih vbrizgate bolniku.

Tigeciklin lahko dajete intravensko po ločenem infuzijskem kanalu ali skozi podaljšek Y. Če uporabljate intravenski kanal za zaporedno infundiranje več različnih učinkovin, ga morate pred infuzijo tigeciklina in po njej splakniti bodisi z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje bodisi s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Injicirati morate z infuzijsko raztopino, ki je kompatibilna s tigeciklinom in morebitnim/-i drugim/-i zdravilom/-i, po tem skupnem kanalu.

Med kompatibilnimi intravenskimi raztopinami so 0,9-odstotna (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje, 5-odstotna (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje in raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje.

Kompatibilnost tigeciklina, razredčenega z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom za injiciranje, pri injiciranju v podaljšek Y so dokazali za naslednja zdravila in vehikle: amikacin, dobutamin, dopaminijev klorid, gentamicin, haloperidol, Ringerjev laktat, lidokainijev klorid, metoklopramid, morfin, noradrenalin, piperacilin/tazobaktam (pripravek z EDTA), kalijev klorid, propofol, ranitidinijev klorid, teofilin in tobramicin.

Zdravila Tigeciklin Accord ni dovoljeno mešati z drugimi zdravili, za katera podatki o kompatibilnosti niso na voljo.

Rekonstituirana raztopina: Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 6 ur pri 20–25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo biti daljši od zgoraj opredeljenih časovnih obdobij za kemijsko in fizikalno stabilnost.

Razredčena raztopina: Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri 20–25 °C in za 48 ur pri 2–8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo biti daljši od zgoraj opredeljenih časovnih obdobij za kemijsko in fizikalno stabilnost.

Samo za enkratno uporabo, morebitno neuporabljeno raztopino je treba zavreči.