

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tigecycline Accord 50 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο Tigecycline Accord των 5 ml περιέχει 50 mg τιγεκυκλίνης (tigecycline). Έπειτα από την ανασύσταση, 1 ml περιέχει 10 mg τιγεκυκλίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Πορτοκαλί κέικ ή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tigecycline Accord ενδείκνυται σε ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας από οκτώ ετών και άνω για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI), εξαιρουμένων των λοιμώξεων διαβητικού ποδός (βλ. παράγραφο 4.4),
- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (cIAD).

Το Tigecycline Accord θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις όπου άλλα εναλλακτικά αντιβιοτικά δεν είναι κατάλληλα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1)

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι μία αρχική δόση των 100 mg ακολουθούμενη από 50 mg κάθε 12 ώρες, για 5 έως 14 ημέρες.

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται από τη βαρύτητα, τη θέση της λοίμωξης και την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 8 έως 17 ετών)

Το Tigecycline Accord προορίζεται αποκλειστικά για χρήση στη θεραπεία ασθενών ηλικίας 8 ετών και άνω, κατόπιν γνωμάτευσης γιατρού με κατάλληλη εμπειρία στη διαχείριση λοιμωδών νόσων.

Παιδιά ηλικίας 8 έως <12 ετών: 1,2 mg/kg τιγεκυκλίνης, χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε 12 ώρες έως και τη μέγιστη δόση των 50 mg κάθε 12 ώρες, για 5 έως 14 ημέρες.

Έφηβοι ηλικίας 12 έως <18 ετών: 50 mg τιγεκυκλίνης κάθε 12 ώρες, για 5 έως 14 ημέρες.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A και Child Pugh B) δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Σε ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων των παιδιατρικών ασθενών) με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), η δόση της τιγκεκυκλίνης θα πρέπει να μειώνεται κατά 50%. Η δόση στους ενήλικες θα πρέπει να μειώνεται στα 25 mg κάθε 12 ώρες μετά τη δόση εφόδου των 100 mg. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C) θα πρέπει να ακολουθούν τη θεραπευτική αγωγή με προσοχή και να παρακολουθούνται για την ανταπόκριση της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Tigecycline Accord σε παιδιά ηλικίας κάτω των 8 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Το Tigecycline Accord δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 8 ετών λόγω δυσχρωματισμού των οδόντων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Η τιγκεκυκλίνη χορηγείται μόνο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, διάρκειας 30 έως 60 λεπτών (βλ. παραγράφους 4.4 και 6.6). Η τιγκεκυκλίνη θα πρέπει να χορηγείται κατά προτίμηση με έγχυση διάρκειας 60 λεπτών σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με υπερευαισθησία στην ομάδα των τετρακυκλικών αντιβιοτικών μπορεί να παρουσιάζουν υπερευαισθησία στην τιγκεκυκλίνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε κλινικές μελέτες με επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI), επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (cIAI), λοιμώξεις διαβητικού ποδός, νοσοκομειακή πνευμονία και σε μελέτες με ανθεκτικά παθογόνα, παρατηρήθηκε ένα αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τιγκεκυκλίνη, σε σύγκριση με τα φάρμακα σύγκρισης. Τα αίτια αυτών των ευρημάτων παραμένουν άγνωστα, αλλά η πτωχότερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έναντι των φαρμάκων σύγκρισης των κλινικών μελετών, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Επιλοίμωξη

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με cIAI, η καθυστερημένη επούλωση του χειρουργικού τραύματος έχει συσχετισθεί με επιλοίμωξη. Ένας ασθενής που αναπτύσσει καθυστερημένη επούλωση θα πρέπει να παρακολουθείται για την αναγνώριση επιλοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν επιλοιμώξεις και συγκεκριμένα νοσοκομειακή πνευμονία, φαίνεται να συσχετίζονται με πτωχότερη έκβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη επιλοιμώξεων. Εάν μετά την έναρξη της θεραπείας με τιγκεκυκλίνη, παρατηρηθεί εστία λοίμωξης εκτός από cSSTI ή cIAI, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η εφαρμογή εναλλακτικής αντιμικροβιακής θεραπείας, η οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην θεραπεία του συγκεκριμένου τύπου της παρούσας λοίμωξης(εων).

Αναφυλαξία

Αναφυλαξία/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις δυνητικά απειλητικές για τη ζωή, έχουν αναφερθεί με την τιγκεκυκλίνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Ηπατική ανεπάρκεια

Περιπτώσεις ηπατικής βλάβης, κυριότερα χολοστατικής μορφής, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τιγκεκυκλίνη, συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων ηπατικής ανεπάρκειας με θανατηφόρα κατάληξη. Παρότι η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τιγκεκυκλίνη λόγω των υποκείμενων παθήσεων ή συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, μία πιθανή συμμετοχή της τιγκεκυκλίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν (βλ. παράγραφο 4.8).

Ομάδα τετρακυκλικών αντιβιοτικών

Η ομάδα των γλυκυλκυκλικών αντιβιοτικών είναι δομικά όμοια με την ομάδα των τετρακυκλικών αντιβιοτικών. Η τιγκεκυκλίνη είναι πιθανό να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις όμοιες με αυτές της ομάδας των τετρακυκλικών αντιβιοτικών. Οι ανεπιθύμητες αυτές αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν φωτοευαισθησία, ψευδοόγκο του εγκεφάλου, παγκρεατίτιδα και αντι-αναβολική δράση, η οποία οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος (BUN), αζωθαιμία, οξέωση και υπερφωσφαταιμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Παγκρεατίτιδα

Οξεία παγκρεατίτιδα, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή, έχει παρατηρηθεί (συχνότητα: όχι συχνές) σε συνδυασμό με θεραπεία με τιγκεκυκλίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση διάγνωσης οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τιγκεκυκλίνη και αναπτύσσουν κλινικά συμπτώματα, σημεία ή διαταραχές εργαστηριακών παραμέτρων, ενδεικτικών οξείας παγκρεατίτιδας. Τα περισσότερα από τα αναφερόμενα περιστατικά αναπτύχθηκαν μετά από μία τουλάχιστον εβδομάδα θεραπείας. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σε ασθενείς χωρίς την παρουσία γνωστών παραγόντων κινδύνου για παγκρεατίτιδα. Οι ασθενείς συνήθως βελτιώνονται μετά τη διακοπή της τιγκεκυκλίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της διακοπής της θεραπείας με τιγκεκυκλίνη σε περιπτώσεις που υπάρχει υποψία ότι έχει αναπτυχθεί παγκρεατίτιδα.

Υποκείμενες νόσοι

Η εμπειρία στη χρήση της τιγκεκυκλίνης για τη θεραπεία λοιμώξεων σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες νόσους είναι περιορισμένη.

Σε κλινικές δοκιμές cSSTI, ο πιο συχνός τύπος λοιμώξεων για τις οποίες οι ασθενείς έλαβαν μέρος στη μελέτη και έλαβαν θεραπευτική αγωγή με τιγκεκυκλίνη ήταν κυτταρίτιδα (58,6 %), ακολουθούμενη από μείζονα αποστήματα (24,9 %). Ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη νόσο, όπως αυτοί που ήταν ανοσοκατεσταλμένοι, ασθενείς με λοιμώξεις ελκών εκ κατακλίσεων ή ασθενείς που είχαν λοιμώξεις που απαιτούσαν διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερη των 14 ημερών (για παράδειγμα, νεκρωτική περιτονίτιδα), δεν έλαβαν μέρος στη δοκιμή. Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών είχε ενταχθεί με παράγοντες συν-νοσηρότητας, όπως διαβήτης (25,8 %), περιφερική αγγειακή νόσος (10,4 %), ενδοφλέβια κατάχρηση ουσίας (4,0 %) και λοίμωξη HIV (1,2 %). Επίσης, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με συνυπάρχουσα βακτηριαιμία (3,4 %). Ως εκ τούτου, εφιστάται η προσοχή όταν υποβάλλονται σε θεραπεία τέτοιοι ασθενείς. Τα αποτελέσματα σε μία μεγάλη μελέτη

σε ασθενείς με λοίμωξη διαβητικού ποδός, έδειξε ότι η τιγκεκυκλίνη ήταν λιγότερο αποτελεσματική από το φάρμακο σύγκρισης, συνεπώς, η τιγκεκυκλίνη δε συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.1).

Σε κλινικές δοκιμές με cIAI, ο πλέον συχνός τύπος λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με τιγκεκυκλίνη ήταν επιπλεγμένη σκωληκοειδίτιδα (50,3 %), ακολουθούμενη από άλλες διαγνώσεις οι οποίες αναφέρονται λιγότερο συχνά, όπως επιπλεγμένη χολοκυστίτιδα (9,6 %), διάτρηση εντέρου (9,6 %), ενδοκοιλιακό απόστημα (8,7 %), διάτρηση γαστρικού ή δωδεκαδακτυλικού έλκους (8,3 %), περιτονίτιδα (6,2 %) και επιπλεγμένη εκκολπωματίτιδα (6,0 %). Από τους ασθενείς αυτούς, το 77,8 % είχαν χειρουργικά έκδηλη περιτονίτιδα. Υπήρξε ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών με σοβαρή υποκείμενη νόσο, όπως ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, ασθενείς με βαθμολογία APACHE II > 15 (3,3 %) ή με χειρουργικά έκδηλα πολλαπλά ενδοκοιλιακά αποστήματα (11,4 %). Επίσης, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με συνυπάρχουσα βακτηριαμία (5,6 %). Ως εκ τούτου, επιστάται η προσοχή όταν υποβάλλονται σε θεραπεία τέτοιοι ασθενείς.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της χρήσης συνδυασμένης αντιβακτηριακής θεραπείας, όταν η τιγκεκυκλίνη πρόκειται να χορηγηθεί σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με cIAI, ως συνέπεια κλινικά προφανούς διάτρησης του εντέρου ή σε ασθενείς με αρχόμενη σήψη ή σηπτική καταπληξία (βλ. παράγραφο 4.8).

Η επίδραση της χολόστασης στη φαρμακοκινητική της τιγκεκυκλίνης δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί. Η απέκκριση μέσω της χολής αντιπροσωπεύει το 50 % της συνολικής απέκκρισης της τιγκεκυκλίνης. Ως εκ τούτου, ασθενείς που παρουσιάζουν χολόσταση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ο χρόνος προθρομβίνης ή άλλος κατάλληλος αντιπηκτικός έλεγχος θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση των ασθενών εφόσον η τιγκεκυκλίνη χορηγείται μαζί με αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχει αναφερθεί ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα με όλους σχεδόν τους αντιβακτηριακούς παράγοντες, η οποία μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα από ήπια έως και απειλητική για τη ζωή. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπ' όψιν η διάγνωση αυτή σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση οποιουδήποτε αντιβακτηριακού παράγοντα (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χρήση της τιγκεκυκλίνης μπορεί να προκαλέσει υπερανάπτυξη των μη ευαίσθητων οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των μυκήτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Αποτελέσματα μελετών της τιγκεκυκλίνης σε αρουραίους έδειξαν δυσχρωματισμό των οστών. Η τιγκεκυκλίνη μπορεί να σχετίζεται με μόνιμο δυσχρωματισμό των οδόντων σε ανθρώπους εάν χρησιμοποιηθεί κατά την ανάπτυξη των οδόντων (βλ. παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κλινική εμπειρία όσον αφορά τη χρήση της τιγκεκυκλίνης για τη θεραπεία λοιμώξεων σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Κατά συνέπεια, η χρήση της σε παιδιά θα πρέπει να περιορίζεται σε κλινικές περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει διαθέσιμη καμία άλλη εναλλακτική αντιβακτηριακή θεραπεία.

Η ναυτία και ο έμετος συνιστούν πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά και τους εφήβους (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή για το ενδεχόμενο αφυδάτωσης. Η τιγκεκυκλίνη θα πρέπει να χορηγείται κατά προτίμηση με έγχυση διάρκειας 60 λεπτών σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Κοιλιακό άλγος αναφέρεται συχνά σε παιδιά, όπως και στους ενήλικες. Το κοιλιακό άλγος μπορεί να αποτελεί ένδειξη παγκρεατίτιδας. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί παγκρεατίτιδα, η θεραπεία με τιγκεκυκλίνη θα πρέπει να διακοπεί.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, οι παράμετροι πήξης, οι αιματολογικές παράμετροι και τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης πριν από την έναρξη θεραπείας με τιγκεκυκλίνη και σε τακτική βάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το Tigecycline Accord δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 8 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για αυτήν την ηλικιακή ομάδα και επειδή η τιγκεκυκλίνη μπορεί να συσχετίζεται με μόνιμο δυσχρωματισμό των οδόντων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η συγχορήγηση της τιγκεκυκλίνης και της βαρφαρίνης (25 mg εφάπαξ δόσης) σε υγιή άτομα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της κάθαρσης της R- βαρφαρίνης και S- βαρφαρίνης κατά 40 % και 23 %, και μια αύξηση της AUC κατά 68 % και 29 %, αντίστοιχα. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν έχει διευκρινισθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν καταδεικνύουν ότι η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στη διεθνή ομαλοποιημένη σχέση (INR). Εντούτοις, δεδομένου ότι η τιγκεκυκλίνη μπορεί να παρατείνει τόσο το χρόνο προθρομβίνης (PT) όσο και το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), οι σχετικοί έλεγχοι της πήξης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν η τιγκεκυκλίνη συγχορηγείται με αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.4). Η βαρφαρίνη δεν επηρέασε το φαρμακοκινητικό προφίλ της τιγκεκυκλίνης.

Η τιγκεκυκλίνη δε μεταβολίζεται εκτενώς. Ως εκ τούτου, η κάθαρση της τιγκεκυκλίνης δεν αναμένεται να επηρεαστεί από δραστικές ουσίες οι οποίες αναστέλλουν ή επάγουν τη δραστηριότητα των ισομορφών του CYP450. *In vitro*, η τιγκεκυκλίνη δεν αποτελεί ούτε ανταγωνιστικό αναστολέα ούτε μη αναστρέψιμο αναστολέα των ενζύμων του CYP450 (βλ. παράγραφο 5.2).

Η τιγκεκυκλίνη στη συνιστώμενη δοσολογία δεν επηρέασε το ρυθμό ή την έκταση της απορρόφησης, ή κάθαρσης της διγοξίνης (0,5 mg ακολουθούμενα από 0,25 mg ημερησίως) όταν χορηγήθηκε σε υγιείς ενήλικες. Η διγοξίνη δεν επηρέασε το φαρμακοκινητικό προφίλ της τιγκεκυκλίνης. Συνεπώς, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας όταν η τιγκεκυκλίνη χορηγείται με διγοξίνη.

Σε *in vitro* μελέτες, δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός μεταξύ της τιγκεκυκλίνης και άλλων συνήθων χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών ομάδων.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών με από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να καταστήσει τα από του στόματος αντισυλληπτικά λιγότερο αποτελεσματικά.

Βάσει μίας *in-vitro* μελέτης η τιγκεκυκλίνη είναι υπόστρωμα της P-gr. Η συγχορήγηση αναστολέων της P-gr (π.χ. κετοκοναζόλη ή κυκλοσπορίνη) ή επαγωγέων της P-gr (π.χ. ριφαμπικίνη) θα μπορούσε να επηρεάσει την φαρμακοκινητική της τιγκεκυκλίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τιγκεκυκλίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Όπως είναι γνωστό για την ομάδα των τετρακυκλικών αντιβιοτικών, η τιγκεκυκλίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει μόνιμες οδοντικές βλάβες (δυσχρωματισμός και βλάβες της αδαμαντίνης) και μια καθυστέρηση στις διαδικασίες οστεοποίησης στα έμβρυα που εκτίθενται εντός της μήτρας (*in utero*) κατά τη διάρκεια του τελευταίου μισού της

κύησης και σε παιδιά ηλικίας κάτω των οκτώ ετών λόγω του εμπλουτισμού των ιστών με ασβέστιο υψηλού ρυθμού μεταβολισμού και σχηματισμό χηλικών συμπλεγμάτων ασβεστίου (βλ. παράγραφο 4.4). Η τιγκεκυκλίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με τιγκεκυκλίνη.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η τιγκεκυκλίνη/μεταβολίτες εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά / τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τιγκεκυκλίνης/μεταβολιτών στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με τιγκεκυκλίνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η τιγκεκυκλίνη δεν επηρέασε το ζευγάρωμα ή τη γονιμότητα αρουραίων σε εκθέσεις έως και 4,7 φορές της ανθρώπινης ημερήσιας δόσης με βάση την AUC. Σε θηλυκούς αρουραίους, δεν υπήρξαν επιδράσεις σχετιζόμενες με την ουσία στις ωοθήκες ή στους κύκλους οίστρου σε εκθέσεις έως και 4,7 φορές της ανθρώπινης ημερήσιας δόσης με βάση την AUC.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη, γεγονός που μπορεί να έχει επίδραση στην οδήγηση και στο χειρισμό μηχανών (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ο συνολικός αριθμός ασθενών με cSSTI και cIAI που ακολούθησαν αγωγή με τιγκεκυκλίνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών Φάσης 3 και 4 ήταν 2.393.

Στις κλινικές δοκιμές, οι πλέον συχνές σχετιζόμενες με το φαρμακευτικό προϊόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν ήταν αναστρέψιμη ναυτία (21 %) και έμετος (13 %), τα οποία συνήθως εμφανίζονταν νωρίς κατά τις πρώτες ημέρες της αγωγής (ημέρες 1-2) και ήταν γενικά ήπια ή μέτρια ως προς τη βαρύτητά τους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την τιγκεκυκλίνη, συμπεριλαμβανομένων αυτών από κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Συνοπτική λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		σήψη/σηπτική καταπληξία, πνευμονία, απόστημα, λοιμώξεις		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης (PT)	θρομβοπενία, αυξημένη διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR)	υποϊνωδογοναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				αναφυλαξία/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις* (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπογλυκαιμία, υποπρωτεϊναιμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		ζάλη		
Αγγειακές διαταραχές		φλεβίτιδα	θρομβοφλεβίτιδα	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία, έμετος, διάρροια	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ανορεξία	οξεία παγκρεατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) στον ορό και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) στον ορό, υπερχολερυθριναιμία	ίκτερος, ηπατική βλάβη, κυρίως χολοστατική	ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. παράγραφο 4.4)

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός, εξάνθημα		σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson *
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		καθυστερημένη επούλωση, αντίδραση της θέσης ένεσης, κεφαλαλγία	φλεγμονή της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης, φλεβίτιδα της θέσης ένεσης	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη αμυλάση στον ορό, αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος (BUN)		
* Ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο που εντοπίστηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά				

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιδράσεις της ομάδας των αντιβιοτικών

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα η οποία μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα από ήπια έως και απειλητική για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπεράπτυξη των μη ευαίσθητων οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των μυκήτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της ομάδας των τετρακυκλικών

Η ομάδα των γλυκυλκυκλικών αντιβιοτικών είναι δομικά όμοια με την ομάδα των τετρακυκλικών αντιβιοτικών. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις της ομάδας των τετρακυκλικών μπορεί να περιλαμβάνουν φωτοευαισθησία, ψευδοόγκο του εγκεφάλου, παγκρεατίτιδα και αντι-αναβολική δράση η οποία οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος (BUN), αζωθαιμία, οξέωση και υπερφωσφαταιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η τιγκεκυκλίνη μπορεί να σχετίζεται με μόνιμο δυσχρωματισμό των δοντιών εάν χρησιμοποιηθεί κατά την περίοδο ανάπτυξης των δοντιών (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 και 4 για cSSTI και cIAI, οι σχετιζόμενες με λοιμώξεις σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονταν με μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα που έλαβαν τιγκεκυκλίνη (7,1 %) έναντι των φαρμάκων σύγκρισης (5,3 %). Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη σήψη/σηπτική καταπληξία με τιγκεκυκλίνη (2,2 %) έναντι των φαρμάκων σύγκρισης (1,1 %).

Διαταραχές της AST και της ALT σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με τιγκεκυκλίνη αναφέρθηκαν συχνότερα στη μεταθεραπευτική περίοδο σε σχέση με ασθενείς στους οποίους

χορηγήθηκε αγωγή με φάρμακο σύγκρισης και στους οποίους οι παραπάνω διαταραχές εμφανίστηκαν πιο συχνά κατά την περίοδο της θεραπείας.

Σε όλες τις κλινικές μελέτες (για επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI) και επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (cIAI)) Φάσης 3 και 4, θάνατος επήλθε στο 2,4 % (54/2216) των ασθενών που έλαβαν τιγκεκυκλίνη και στο 1,7 % (37/2206) των ασθενών που έλαβαν δραστικά φάρμακα σύγκρισης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Από δύο φαρμακοκινητικές μελέτες έγιναν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν παρατηρήθηκε καμία νέα ή απροσδόκητη ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια με την τιγκεκυκλίνη σε αυτές τις μελέτες.

Σε μια ανοικτής επισήμανσης φαρμακοκινητική μελέτη, χορήγησης άπαξ αυξανόμενης δόσης, διερευνήθηκε η ασφάλεια της τιγκεκυκλίνης σε 25 παιδιά ηλικίας 8 έως 16 ετών που είχαν αναρρώσει πρόσφατα από λοιμώξεις. Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της τιγκεκυκλίνης σε αυτά τα 25 άτομα ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων.

Η ασφάλεια της τιγκεκυκλίνης διερευνήθηκε επίσης σε μια φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, χορήγησης πολλαπλών αυξανόμενων δόσεων, σε 58 παιδιά ηλικίας 8 έως 11 ετών με cSSTI (n=15), cIAI (n=24) ή πνευμονία από την κοινότητα (n=19). Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της τιγκεκυκλίνης σε αυτά τα 58 άτομα ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων, με εξαίρεση τη ναυτία (48,3 %), τον έμετο (46,6 %) και τα αυξημένα επίπεδα λιπάσης στον ορό (6,9 %), τα οποία παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά παρά σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Ενδοφλέβια χορήγηση της τιγκεκυκλίνης σε μια μονή δόση των 300 mg εντός 60 λεπτών σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ναυτίας και εμέτου. Η τιγκεκυκλίνη δεν απομακρύνεται σε σημαντικές ποσότητες μέσω της αιμοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, τετρακυκλίνες, κωδικός ATC: J01AA12

Μηχανισμός δράσης

Η τιγκεκυκλίνη, ένα αντιβιοτικό της ομάδας των γλυκυλκυκλινών, αναστέλλει την πρωτεϊνική μετάφραση στα βακτήρια μέσω της σύνδεσής της στη ριβοσωμική υποομάδα 30S και της φραγής της εισόδου των μορίων του αμινο-ακυλ tRNA στη θέση A του ριβοσώματος. Έτσι αποτρέπεται η ενσωμάτωση των αμινοξέϊκών υπολειμμάτων εντός των επιμηκυσμένων πεπτιδικών αλυσίδων.

Γενικά, η τιγεκυκλίνη θεωρείται βακτηριοστατική. Σε επίπεδο 4 φορές την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC), παρατηρήθηκε μια μείωση 2-log στον αριθμό αποικιών με την τιγεκυκλίνη έναντι των *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* και *Escherichia coli*.

Μηχανισμός αντοχής

Η τιγεκυκλίνη μπορεί να υπερνικήσει τους δύο κύριους μηχανισμούς ανθεκτικότητας των τετρακυκλινών, τη ριβοσωμική προστασία και το μηχανισμό αποβολής του αντιβιοτικού. Έχει φανεί διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ των ανθεκτικών στην τιγεκυκλίνη και των ανθεκτικών στη μινουκυκλίνη στελεχών *Enterobacteriaceae* λόγω αντλιών αποβολής πολυανθεκτικότητας (MDR). Δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντοχή με βάση την περιοχή-στόχο μεταξύ της τιγεκυκλίνης και των περισσότερων ομάδων αντιβιοτικών.

Η τιγεκυκλίνη είναι ευάλωτη στις χρωμοσωμικά-κωδικοποιημένες για πολυδύναμες αντλίες αποβολής των *Proteae* και της *Pseudomonas aeruginosa*. Τα παθογόνα της οικογένειας *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. και *Morganella* spp.) είναι γενικά λιγότερο ευαίσθητα στην τιγεκυκλίνη σε σχέση με άλλα μέλη των *Enterobacteriaceae*. Η μειωμένη ευαισθησία και στις δύο ομάδες έχει αποδοθεί στην υπερέκφραση της μη ειδικής για πολλά φάρμακα αντλίας ενεργητικής εκροής AcrAB. Η μειωμένη ευαισθησία έναντι του *Acinetobacter baumannii* έχει αποδοθεί στην υπερέκφραση της αντλίας ενεργητικής εκροής AdeABC.

Όρια ευαισθησίας (breakpoints)

Τα όρια ευαισθησίας της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας (MIC) όπως καθορίστηκαν από την European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) έχουν ως εξής:

Staphylococcus spp. S ≤ 0,5 mg/l και R > 0,5 mg/l

Streptococcus spp. εκτός από *S. pneumoniae* S ≤ 0,25 mg/l και R > 0,5 mg/l

Enterococcus spp. S ≤ 0,25 mg/l και R > 0,5 mg/l

Enterobacteriaceae S ≤ 1^(^) mg/l και R > 2 mg/l

^(^)Η τιγεκυκλίνη έχει μειωμένη *in vitro* δραστηριότητα έναντι των *Proteus*, *Providencia* και *Morganella* spp.

Για αναερόβια βακτήρια υπάρχουν κλινικά στοιχεία αποτελεσματικότητας σε πολυμικροβιακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις αλλά δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ των τιμών MIC, των PK/PD δεδομένων και της κλινικής έκβασης. Ως εκ τούτου, δεν έχουν καθορισθεί όρια ευαισθησίας (breakpoints). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι κατανομές των MIC των οργανισμών στα γένη *Bacteroides* και *Clostridium* είναι ευρείες και μπορεί να περιλαμβάνουν τιμές άνω των 2 mg/l τιγεκυκλίνης.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας της τιγεκυκλίνης έναντι των εντερόκοκκων. Ωστόσο, πολυμικροβιακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις δείχνουν να ανταποκρίνονται στη θεραπεία με τιγεκυκλίνη σε κλινικές δοκιμές.

Ευαισθησία

Η επικράτηση της επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και πληροφορίες τοπικού χαρακτήρα σχετικά με την αντοχή είναι επιθυμητές, ιδιαίτερα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων. Εφόσον κρίνεται απαραίτητο, θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού όταν η τοπική επίπτωση της αντοχής είναι τέτοια ώστε η χρησιμότητα του φαρμάκου σε τουλάχιστον ορισμένα είδη λοιμώξεων να είναι αμφισβητήσιμη.

Παθογόνο
Συνήθως ευαίσθητα είδη
<p><u>Θετικά κατά Gram Αερόβια</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i>* <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Ομάδα Streptococcus anginosus</i>* (συμπεριλαμβανομένων <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> και <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i>* <i>Viridans</i> group streptococci</p> <p><u>Αρνητικά κατά Gram Αερόβια</u> <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella oxytoca</i>*</p> <p><u>Αναερόβια</u> <i>Clostridium perfringens</i>† <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.</p>
Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα
<p><u>Αρνητικά κατά Gram Αερόβια</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Klebsiella pneumoniae</i>* <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Αναερόβια</u> <i>Bacteroides fragilis</i> group†</p>
Συγγενώς ανθεκτικοί μικροοργανισμοί
<p><u>Αρνητικά κατά Gram Αερόβια</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>

* υποδηλώνεται είδος έναντι του οποίου η δραστηριότητα θεωρείται ότι έχει καταδειχθεί ικανοποιητικά σε κλινικές μελέτες.

† βλ. παράγραφο 5.1, Όρια ευαισθησίας (*breakpoints*) παραπάνω.

Καρδιακή Ηλεκτροφυσιολογία

Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία, διεξοδική διασταυρούμενη μελέτη τεσσάρων σκελών του QTc σε 46 υγιή άτομα, δεν εντοπίστηκε καμία σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc κατά τη χορήγηση μίας άπαξ ενδοφλέβιας δόσης τιγκεκυκλίνης 50 mg ή 200 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης, χορήγησης πολλαπλών αυξανόμενων δόσεων, 39 παιδιά ηλικίας 8 έως 11 ετών με cIAI ή cSSTI έλαβαν τιγκεκυκλίνη (0,75, 1 ή 1,25 mg/kg). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλεβίως τιγκεκυκλίνη για 3 διαδοχικές ημέρες κατ' ελάχιστο και έως και για 14 διαδοχικές ημέρες κατά μέγιστο, με την επιλογή της μετάβασης σε από του στόματος αντιβιοτικό κατά την 4^η ημέρα ή έπειτα από αυτήν την ημέρα.

Η κλινική ίαση αξιολογήθηκε σε διάστημα μεταξύ 10 και 21 ημερών μετά από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της θεραπείας. Η σύνοψη των αποτελεσμάτων της κλινικής ανταπόκρισης στον τροποποιημένο πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (mITT), παρατίθεται στον ακόλουθο πίνακα.

Κλινική ίαση, πληθυσμός mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Ένδειξη	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Σύνολο	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που παρουσιάζονται παραπάνω θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή, καθώς σε αυτήν τη μελέτη επιτράπηκε η συγχορήγηση αντιβιοτικών. Παράλληλα, θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψιν ο μικρός αριθμός ασθενών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η τιγκεκυκλίνη χορηγείται ενδοφλεβίως και για το λόγο αυτό έχει 100 % βιοδιαθεσιμότητα.

Κατανομή

Η *in vitro* πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα της τιγκεκυκλίνης έχει εύρος μεταξύ 71 % και 89 % περίπου στις συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες (0,1 έως 1,0 mcg/ml). Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έδειξαν ότι η τιγκεκυκλίνη κατανέμεται με ευκολία στους ιστούς.

Σε αρουραίους που έλαβαν μία ή πολλαπλές δόσεις της ¹⁴C- τιγκεκυκλίνης, υπήρξε καλή κατανομή της ραδιενέργειας στους περισσότερους ιστούς, με τη μεγαλύτερη συνολική έκθεση να παρατηρείται στο μυελό των οστών, τους σιελογόνους αδένες, το θυρεοειδή αδέν, το σπλήνα και τα νεφρά. Στους ανθρώπους, ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση της τιγκεκυκλίνης υπολογίστηκε κατά μέσο όρο μεταξύ 500 και 700 L (7 και 9 L/kg), καταδεικνύοντας ότι η τιγκεκυκλίνη κατανέμεται εκτενέστατα πέρα από τον όγκο του πλάσματος και συγκεντρώνεται στους ιστούς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα σχετικά με το αν η τιγεκυκλίνη μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στους ανθρώπους. Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε το θεραπευτικό δοσολογικό σχήμα των 100 mg ακολουθούμενο από 50 mg κάθε 12 ώρες, η C_{max} της τιγεκυκλίνης στον ορό σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 866 ± 233 ng/ml μετά από έγχυση 30 λεπτών και 634 ± 97 ng/ml μετά από έγχυση 60 λεπτών. Η AUC_{0-12h} στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 2349 ± 850 ng•h/ml.

Βιομετασχηματισμός

Κατά μέσο όρο, εκτιμάται ότι λιγότερο από το 20 % της τιγεκυκλίνης μεταβολίζεται πριν την απέκκριση. Σε υγιείς άνδρες εθελοντές, μετά από χορήγηση ^{14}C -τιγεκυκλίνης, η αμετάβλητη τιγεκυκλίνη ήταν το πρωταρχικό ^{14}C -επισημασμένο υλικό που ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αν και ένα γλυκουρονίδιο, ένας N-ακετυλ μεταβολίτης και ένα επιμερές της τιγεκυκλίνης ήταν επίσης παρόντα.

Μελέτες *in vitro* σε μικροσωμιακά συστήματα του ανθρώπινου ήπατος δείχνουν ότι η τιγεκυκλίνη δεν αναστέλλει το μεταβολισμό μέσω ενός οποιουδήποτε εκ των ακόλουθων 6 ισομορφών του P450 (CYP) κυτοχρώματος: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 μέσω ανταγωνιστικής αναστολής. Επιπροσθέτως, η τιγεκυκλίνη δεν έδειξε αναστολή των CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A με μηχανισμό που εξαρτάται από το NADPH, υποδεικνύοντας την απουσία αντίστοιχου μηχανισμού αναστολής αυτών των CYP ενζύμων.

Αποβολή

Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας στα κόπρανα και στα ούρα μετά από χορήγηση της ^{14}C -τιγεκυκλίνης καταδεικνύει ότι 59 % της δόσης απομακρύνεται με απέκκριση μέσω της χολής/κοπράνων και 33 % απεκκρίνεται στα ούρα. Συνολικά, η κύρια οδός απομάκρυνσης της τιγεκυκλίνης είναι η απέκκριση μέσω της χολής της αμετάβλητης τιγεκυκλίνης. Η γλυκουρονιδίωση και η νεφρική απέκκριση της αμετάβλητης τιγεκυκλίνης αποτελούν δευτερεύουσες οδούς.

Η συνολική κάθαρση της τιγεκυκλίνης είναι 24 L/h μετά από ενδοφλέβια έγχυση. Η νεφρική κάθαρση αποτελεί περίπου το 13 % της συνολικής κάθαρσης. Η τιγεκυκλίνη επιδεικνύει μια πολυεχθετική απομάκρυνση από τον ορό με έναν μέσο τελικό χρόνο απομάκρυνσης ημίσειας ζωής μετά από πολλαπλές δόσεις της τάξης των 42 ωρών αν και υπάρχει υψηλή διατομική μεταβλητότητα.

Μελέτες *in vitro* με τη χρήση Caco-2 κυττάρων υποδεικνύουν ότι η τιγεκυκλίνη δεν αναστέλλει τη ροή της διγοξίνης, υποδηλώνοντας ότι η τιγεκυκλίνη δεν είναι αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Αυτή η *in vitro* πληροφορία είναι σύμφωνη με την έλλειψη επίδρασης της τιγεκυκλίνης στην κάθαρση της διγοξίνης που σημειώθηκε στην *in vivo* μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που περιγράφεται παραπάνω (βλ. παράγραφο 4.5).

Η τιγεκυκλίνη είναι ένα υπόστρωμα της P-gp με βάση μια *in vitro* μελέτη που χρησιμοποιεί μια κυτταρική γραμμή με υπερέκφραση P-gp. Η δυνητική συμβολή της P-gp-μεσολαβούμενης μεταφοράς στην *in vivo* διάθεση της τιγεκυκλίνης δεν είναι γνωστή. Η συγχορήγηση αναστολέων της P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη ή κυκλοσπορίνη) ή επαγωγέων της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη) θα μπορούσε να επηρεάσει την φαρμακοκινητική της τιγεκυκλίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της τιγεκυκλίνης μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης δε μεταβλήθηκε σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, η συστηματική κάθαρση της τιγεκυκλίνης ήταν μειωμένη κατά 25 % και 55 % και ο χρόνος ημίσειας ζωής της τιγεκυκλίνης ήταν παρατεταμένος κατά 23 % και 43 % σε ασθενείς με ήπια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B και C), αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της τιγκεκυκλίνης μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης δε μεταβλήθηκε σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min, n=6). Σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η AUC ήταν 30 % υψηλότερη σε σχέση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ υγιών ηλικιωμένων ατόμων και νεότερων σε ηλικία ατόμων (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τιγκεκυκλίνης εξετάστηκε σε δύο μελέτες. Στην πρώτη μελέτη συμμετείχαν παιδιά ηλικίας 8-16 ετών (n=24) τα οποία έλαβαν άπαξ δόση τιγκεκυκλίνης (0,5, 1 ή 2 mg/kg, έως και μέγιστη δόση 50 mg, 100 mg και 150 mg, αντίστοιχα) χορηγούμενης ενδοφλεβίως μέσα σε 30 λεπτά. Η δεύτερη μελέτη διεξάχθηκε σε παιδιά ηλικίας 8 έως 11 ετών, τα οποία έλαβαν πολλαπλές δόσεις τιγκεκυκλίνης (0,75, 1, ή 1,25 mg/kg έως μέγιστη δόση των 50 mg) κάθε 12 ώρες χορηγούμενης ενδοφλεβίως μέσα σε 30 λεπτά. Δεν χορηγήθηκε καμία δόση εφόδου σε αυτές τις μελέτες. Φαρμακοκινητικές παράμετροι συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Ομαλοποιημένη Δόση σε 1 mg/kg Μέση ± SD των C_{max} και AUC της Τιγκεκυκλίνης σε Παιδιά			
Ηλικία (έτη)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
Εφάπαξ δόση			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Πολλαπλή δόση			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* άπαξ δόση AUC _{0-∞} , πολλαπλή δόση AUC _{0-12h}			

Η AUC_{0-12h} στόχος στους ενήλικες μετά τη συνιστώμενη δόση εφόδου των 100 mg και 50 mg κάθε 12 ώρες, ήταν περίπου 2500 ng•h/mL.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού αμφοτέρων των μελετών προσδιόρισε το σωματικό βάρος ως μια συμμεταβλητή της κάθαρσης τιγκεκυκλίνης σε παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω. Ένα δοσολογικό σχήμα της τάξης του 1,2 mg/kg τιγκεκυκλίνης κάθε 12 ώρες (έως και μέγιστη δόση 50 mg κάθε 12 ώρες) για παιδιά ηλικίας 8 έως <12 ετών και των 50 mg κάθε 12 ώρες για εφήβους ηλικίας 12 έως <18 ετών θα μπορούσε να οδηγήσει σε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες, που έλαβαν θεραπεία με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα.

Σε αρκετά παιδιά παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές C_{max} από εκείνες των ενήλικων ασθενών σε αυτές τις μελέτες. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στο ρυθμό έγχυσης της τιγκεκυκλίνης στα παιδιά και τους εφήβους.

Φύλο

Δεν υπήρξαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στην κάθαρση της τιγκεκυκλίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η AUC εκτιμήθηκε να είναι 20 % υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες.

Φυλή

Δεν υπήρξαν διαφορές στην κάθαρση της τιγκεκυκλίνης με βάση τη φυλή.

Βάρος

Η κάθαρση, η κανονικοποιημένη ως προς το βάρος κάθαρση και η AUC δεν ήταν αισθητά διαφορετικές μεταξύ ασθενών με διαφορετικά σωματικά βάρη, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που

ζύγιζαν ≥ 125 kg. Η AUC ήταν 24 % χαμηλότερη σε ασθενείς που ζύγιζαν ≥ 125 kg. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς βάρους 140 kg και άνω.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκαν ανεπάρκεια λεμφικού ιστού/ατροφία των λεμφαδένων, σπλήνα και θύμου αδένα, μειωμένα ερυθροκύτταρα, δικτυοερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια σε συνδυασμό με μειωμένη κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών και ανεπιθύμητες δράσεις από το νεφρικό και γαστρεντερικό σύστημα σε εκθέσεις τιγεκυκλίνης 8 και 10 φορές της ανθρώπινης ημερήσιας δόσης με βάση την AUC σε αρουραίους και σκύλους, αντίστοιχα. Οι μεταβολές αυτές έδειξαν να είναι αντιστρεπτές μετά από χορήγηση δύο εβδομάδων.

Δυσχρωματισμός των οστών παρατηρήθηκε σε αρουραίους ο οποίος δεν ήταν αναστρέψιμος μετά από δύο εβδομάδες χορήγησης.

Αποτελέσματα μελετών σε ζώα δείχνουν ότι η τιγεκυκλίνη διαπερνά τον πλακούντα και ανευρίσκεται στους εμβρυϊκούς ιστούς. Σε μελέτες τοξικότητας της τιγεκυκλίνης για την αναπαραγωγή έχουν παρατηρηθεί μειωμένα εμβρυϊκά βάρη σε αρουραίους και κουνέλια (με σχετιζόμενες καθυστερήσεις στην οστεοποίηση) και απώλεια του εμβρύου σε κουνέλια. Η τιγεκυκλίνη δεν ήταν τερατογόνος στον αρουραίο ή στο κουνέλι. Η τιγεκυκλίνη δεν επηρέασε το ζευγάρι ή τη γονιμότητα αρουραίων σε εκθέσεις έως και 4,7 φορές της ανθρώπινης ημερήσιας δόσης με βάση την AUC. Σε θηλυκούς αρουραίους δεν υπήρξαν επιδράσεις σχετιζόμενες με την ουσία στις ωοθήκες ή στους κύκλους οίστρου σε εκθέσεις έως και 4,7 φορές της ανθρώπινης ημερήσιας δόσης με βάση την AUC.

Αποτελέσματα μελετών σε ζώα χρησιμοποιώντας ^{14}C -επισημασμένη τιγεκυκλίνη δείχνουν ότι η τιγεκυκλίνη απεκκρίνεται εύκολα μέσω του γάλατος αρουραίων που θηλάζουν. Σε συμφωνία με την περιορισμένη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της τιγεκυκλίνης, υπάρχει μικρή ή και καθόλου συστηματική έκθεση στην τιγεκυκλίνη σε θηλάζοντα κουτάβια ως αποτέλεσμα έκθεσης μέσω του μητρικού γάλατος.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα καθόλη τη διάρκεια ζωής τους προκειμένου να αξιολογηθεί το καρκινογόνο δυναμικό της τιγεκυκλίνης αν και βραχυχρόνιες μελέτες γονοτοξικότητας της τιγεκυκλίνης ήταν αρνητικές.

Η άμεση ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) της τιγεκυκλίνης έχει συσχετισθεί με αντίδραση ισταμίνης σε μελέτες σε ζώα. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις 14 και 3 φορές την ανθρώπινη ημερήσια δόση με βάση την AUC σε αρουραίους και σκύλους αντίστοιχα.

Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία φωτοευαισθησίας σε αρουραίους μετά από χορήγηση τιγεκυκλίνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαλτόζη μονοϋδρική
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Οι ακόλουθες δραστικές ουσίες δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με την τιγεκυκλίνη μέσω του ίδιου καθετήρα τριπλού αυλού (Y-site): Αμφοτερικίνη Β, λιπιδικό σύμπλεγμα αμφοτερικίνης Β, διαζεπάμη, εσομεπραζόλη, ομεπραζόλη και ενδοφλέβια διαλύματα που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του pH πάνω από το 7.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχτεί για 6 ώρες σε θερμοκρασία 20–25 °C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τους χρόνους που αναφέρονται παραπάνω για τη χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση.

Αραιωμένο διάλυμα: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχτεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 20–25 °C και για 48 ώρες σε θερμοκρασία 2–8 °C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τους χρόνους που αναφέρονται παραπάνω για τη χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες διατήρησης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml φιαλίδια καθαρής υάλου τύπου 1 με γκρίζο λαστιχένιο πώμα από βρωμοβουτύλιο και αποσπώμενη σφράγιση από αλουμίνιο. Μέγεθος συσκευασίας ενός ή δέκα φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η σκόνη θα πρέπει να ανασυστάται με 5,3 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), με ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5 %), ή ενέσιμο διάλυμα Lactated Ringer's προκειμένου να επιτευχθεί μια συγκέντρωση των 10 mg/ml τιγκεκυκλίνης. Το φιαλίδιο θα πρέπει να ανακινείται ήπια έως ότου διαλυθεί το φαρμακευτικό προϊόν. Έπειτα, 5 ml από το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει αμέσως να αφαιρούνται από το φιαλίδιο και να προστίθενται σε ένα σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 100 ml ή άλλο κατάλληλο περιέκτη για έγχυση (π.χ. γυάλινη φιάλη).

Για μια δόση των 100 mg, κάντε την ανασύσταση χρησιμοποιώντας δύο φιαλίδια σε ένα σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 100 ml ή άλλο κατάλληλο περιέκτη για έγχυση (π.χ. γυάλινη φιάλη).

Σημείωση: Το φιαλίδιο περιέχει ένα 6 % πλεόνασμα. Έτσι, 5 ml ανασυσταμένου διαλύματος ισοδυναμούν με 50 mg της δραστικής ουσίας.

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να έχει ένα χρώμα μεταξύ κίτρινου και πορτοκαλί, σε διαφορετική περίπτωση το διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί. Τα παρεντερικά προϊόντα θα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για σωματίδια ύλης και δυσχρωματισμό (π.χ. πράσινο ή μαύρο χρώμα) πριν τη χορήγηση.

Η τιγκεκυκλίνη θα πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλεβίως μέσω μιας ξεχωριστής γραμμής ή μέσω καθετήρα τριπλού αυλού (Y-site). Εφόσον η ίδια ενδοφλέβια γραμμή χρησιμοποιείται για διαδοχική έγχυση αρκετών δραστικών ουσιών, θα πρέπει να γίνεται έκπλυση της γραμμής πριν και μετά την έγχυση της

τιγεκυκλίνης είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ή με ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5 %). Η ένεση θα πρέπει να γίνεται με ένα διάλυμα έγχυσης συμβατό με την τιγεκυκλίνη και οποιοδήποτε άλλο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) μέσω αυτής της κοινής γραμμής (βλ. παράγραφο 6.2).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Στα συμβατά ενδοφλέβια διαλύματα περιλαμβάνονται: ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5 %), και ενέσιμο διάλυμα Lactated Ringer's.

Όταν χορηγείται μέσω καθετήρα τριπλού αυλού (Y-site), η συμβατότητα της τιγεκυκλίνης αραιωμένης σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,9 %) έχει καταδειχθεί με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα ή μέσα αραιώσεως: αμικασίνη, δοβουταμίνη, δοπαμίνη υδροχλωρική, γενταμυκίνη, αλοπεριδόλη, Lactated Ringer's, λιδοκαΐνη υδροχλωρική, μετοκλοπραμίδη, μορφίνη, νορεπινεφρίνη, πιπερακιλλίνη/ταζοπακτάμη (EDTA σύνθεση), χλωριούχο κάλιο, προποφόλη, ραντιδίνη υδροχλωρική, θεοφυλλίνη και τομπραμυκίνη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1394/001 (10 φιαλίδια)
EU/1/19/1394/002 (1 φιαλίδιο)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Ηνωμένο Βασίλειο

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης, όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tigecycline Accord 50mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
τιγκεκυκλίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg τιγκεκυκλίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μαλτόζη μονοϋδρική. Το pH ρυθμίζεται με υδροχλωρικό οξύ και, εάν απαιτείται, με υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

1 φιαλίδιο

10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση για οδηγίες για την ανασύσταση και αραίωση.

Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1394/001 (10 φιαλίδια)
EU/1/19/1394/002 (1 φιαλίδιο)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille έγινε αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tigecycline Accord 50mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
τιγκεκυκλίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tigecycline Accord 50 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση τιγκεκυκλίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας ή για το παιδί σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tigecycline Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tigecycline Accord
3. Πώς χορηγείται το Tigecycline Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Tigecycline Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tigecycline Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Tigecycline Accord είναι ένα αντιβιοτικό της ομάδας των γλυκυλκυκλινών το οποίο δρα σταματώντας την ανάπτυξη των βακτηρίων που προκαλούν λοιμώξεις.

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Tigecycline Accord επειδή εσείς ή το παιδί σας, τουλάχιστον 8 ετών, έχετε ένα από τα ακόλουθα είδη σοβαρών λοιμώξεων:

- Επιπλεγμένη λοίμωξη του δέρματος και των μαλακών μορίων (ο ιστός κάτω από το δέρμα), εξαιρουμένων των λοιμώξεων διαβητικού ποδός.
- Επιπλεγμένη λοίμωξη στην κοιλιά

Το Tigecycline Accord χρησιμοποιείται μόνο όταν ο γιατρός σας πιστεύει ότι τα άλλα εναλλακτικά αντιβιοτικά δεν είναι κατάλληλα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tigecycline Accord

Μην χρησιμοποιήσετε το Tigecycline Accord

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τιγκεκυκλίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν είστε αλλεργικός στην ομάδα αντιβιοτικών της τετρακυκλίνης (π.χ. μινοκυκλίνη, δοξυκυκλίνη, κ.λ.π.), μπορεί να είστε αλλεργικός στην τιγκεκυκλίνη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το Tigecycline Accord:

- Εάν έχετε πτωχή ή αργή επούλωση τραύματος.
- Εάν υποφέρετε από διάρροια πριν σας δοθεί Tigecycline Accord. Εάν αναπτύξετε διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία σας, αναφέρετε το γεγονός στον γιατρό σας αμέσως. Μην

πάρτε οποιοδήποτε φάρμακο για τη διάρροια χωρίς να έχετε προηγουμένως συνεννοηθεί με τον γιατρό σας.

- Εάν έχετε ή είχατε παλαιότερα οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες από αντιβιοτικά που ανήκουν στην ομάδα των τετρακυκλινών (π.χ. ευαισθητοποίηση του δέρματος στο φως του ηλίου, χρώση των αναπτυσσόμενων δοντιών, φλεγμονή του παγκρέατος και αλλαγές συγκεκριμένων εργαστηριακών τιμών που έχουν ως σκοπό να μετρήσουν πόσο καλά πήζει το αίμα σας).
- Εάν έχετε ή είχατε παλαιότερα ηπατικά προβλήματα. Ανάλογα με την κατάσταση του ήπατός σας, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση προκειμένου να αποφύγει ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Εάν έχετε απόφραξη των χοληφόρων πόρων (χολόσταση).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tigecycline Accord:

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε σοβαρό κοιλιακό πόνο, ναυτία και έμετο. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα οξείας παγκρεατίτιδας (φλεγμονή του παγκρέατος η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό κοιλιακό πόνο, ναυτία και έμετο).
- Σε ορισμένες σοβαρές λοιμώξεις, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χρήσης του Tigecycline Accord σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά.
- Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά για την εμφάνιση οποιωνδήποτε άλλων βακτηριακών λοιμώξεων. Εάν αναπτύξετε και άλλη βακτηριακή λοίμωξη, ο γιατρός σας ενδέχεται να συνταγογραφήσει ένα διαφορετικό αντιβιοτικό, ειδικό για το είδος της παρούσας λοίμωξης.
- Παρόλο που τα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένου του Tigecycline Accord, καταπολεμούν ορισμένα βακτήρια, άλλα βακτήρια και μύκητες μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσονται. Αυτό ονομάζεται υπερανάπτυξη. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά για ενδεχόμενες λοιμώξεις και θα σας δώσει την κατάλληλη αγωγή αν είναι απαραίτητο.

Παιδιά

Το Tigecycline Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 8 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για αυτήν την ηλικιακή ομάδα και γιατί μπορεί να προκαλέσει μόνιμες οδοντικές βλάβες, όπως δυσχρωματισμό των αναπτυσσόμενων δοντιών.

Άλλα φάρμακα και Tigecycline Accord

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρτε άλλα φάρμακα.

Το Tigecycline Accord μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα συγκεκριμένων ελέγχων που μετρούν πόσο καλά πήζει το αίμα σας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για την αποτροπή υπερβολικής πήξης του αίματος (ονομαζόμενα αντιπηκτικά). Σε τέτοια περίπτωση, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά.

Το Tigecycline Accord μπορεί να αλληλεπιδρά με το αντισυλληπτικό χάπι (χάπι ελέγχου των γεννήσεων). Ενημερώστε τον γιατρό σας για την ανάγκη μιας επιπρόσθετης μεθόδου αντισύλληψης για όσο διάστημα λαμβάνετε το Tigecycline Accord.

Κύηση και θηλασμός

Το Tigecycline Accord ίσως να προκαλεί εμβρυϊκή βλάβη. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν η τιγκεκυκλίνη περνά στο μητρικό γάλα στους ανθρώπους. Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν θηλάσετε το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Tigecycline Accord μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη. Το γεγονός αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Tigecycline Accord

Το Tigecycline Accord θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό ή ένα νοσοκόμο.

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες είναι 100 mg χορηγούμενα αρχικά, ακολουθούμενα από 50 mg κάθε 12 ώρες. Η δόση αυτή χορηγείται ενδοφλέβια (απευθείας στη ροή του αίματός σας), για μια περίοδο 30 έως 60 λεπτών.

Η συνιστώμενη δόση σε παιδιά ηλικίας 8 έως <12 ετών είναι 1,2 mg/kg, χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε 12 ώρες, έως και μέγιστη δόση 50 mg κάθε 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση σε εφήβους ηλικίας 12 έως <18 ετών είναι 50 mg, χορηγούμενα κάθε 12 ώρες.

Μια περίοδος θεραπείας συνήθως διαρκεί για 5 έως 14 ημέρες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tigecycline Accord από την κανονική

Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να σας δόθηκε πάρα πολύ Tigecycline Accord, μιλήστε με τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο αμέσως.

Εάν παραλείψετε μια δόση του Tigecycline Accord

Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να έχετε παραλείψει μια δόση, μιλήστε με τον γιατρό σας ή το νοσοκόμο αμέσως.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα μπορεί να εμφανισθεί με τα περισσότερα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένου του Tigecycline Accord. Αυτή αποτελείται από σοβαρή, επίμονη ή αιματηρή διάρροια, σχετιζόμενη με κοιλιακό πόνο ή πυρετό, το οποίο μπορεί να είναι σύμπτωμα σοβαρής φλεγμονής του εντέρου, η οποία μπορεί να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Ναυτία, έμετος, διάρροια

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Απόστημα (συλλογή πύου), λοιμώξεις
- Εργαστηριακές μετρήσεις μειωμένης ικανότητας σχηματισμού θρόμβων στο αίμα
- Ζάλη
- Ερεθισμοί των φλεβών από την ένεση, οι οποίοι περιλαμβάνουν πόνο, φλεγμονή, οίδημα και θρόμβωση
- Κοιλιακός πόνος, δυσπεψία (πόνος στο στομάχι και δυσπεψία), ανορεξία (απώλεια όρεξης)

- Αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα, υπερχοληρυθριναιμία (αυξημένα επίπεδα χρωστικών της χολής στο αίμα)
- Κνησμός (φαγούρα), εξάνθημα
- Πτώχή ή αργή επούλωση τραύματος
- Πονοκέφαλος
- Αύξηση της αμυλάσης το οποίο είναι ένα ένζυμο ευρισκόμενο στους σιελογόνους αδένες και το πάγκρεας, αυξημένη ουρία αζώτου αίματος (BUN)
- Πνευμονία
- Χαμηλό σάκχαρο αίματος
- Σήψη (σοβαρή λοίμωξη στο σώμα και στην κυκλοφορία του αίματος)/σηπτική καταπληξία (σοβαρή ιατρική κατάσταση που οδηγεί σε πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και θάνατο ως αποτέλεσμα της σήψης)
- Αντίδραση της θέσης ένεσης (πόνος, ερυθρότητα, φλεγμονή)
- Χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Οξεία παγκρεατίτιδα (φλεγμονή στο πάγκρεας, η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρό κοιλιακό πόνο, ναυτία και έμετο)
- Ίκτερος (κίτρινος χρωματισμός του δέρματος), φλεγμονή στο ήπαρ
- Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα (τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη αιμορραγική προδιάθεση και μωλωπισμό/αιμάτωμα)

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Αναφυλαξία/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να ποικίλουν από ήπιες έως σοβαρές, συμπεριλαμβανομένης μίας ξαφνικής γενικευμένης αλλεργικής αντίδρασης που μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή καταπληξία [π.χ. δυσκολία στην αναπνοή, πτώση της πίεσης αίματος, γρήγορος σφυγμός])
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Εξάνθημα στο δέρμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρής μορφής φλύκταινες (φουσκάλες) και ξεφλούδισμα του δέρματος (Σύνδρομο Stevens-Johnson)
- Χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα (μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην πήξη του αίματος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Tigecycline Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί καμία συγκεκριμένη συνθήκη φύλαξης. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φύλαξη μετά την προετοιμασία

Ανασυσταθέν διάλυμα: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχτεί για 6 ώρες σε θερμοκρασία 20–25 °C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για

χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τους χρόνους που αναφέρονται παραπάνω για τη χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση.

Αραιωμένο διάλυμα: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχτεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 20--25 °C και για 48 ώρες σε θερμοκρασία 2-8 °C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τους χρόνους που αναφέρονται παραπάνω για τη χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση.

Το διάλυμα του Tigecycline Accord θα πρέπει να έχει χρώμα μεταξύ κίτρινου και πορτοκαλί μετά τη διάλυση. Εάν όχι, το διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tigecycline Accord

Η δραστική ουσία είναι η τιγκεκυκλίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg τιγκεκυκλίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι μαλτόζη μονοϋδρική, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

Εμφάνιση του Tigecycline Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Tigecycline Accord διατίθεται ως σκόνη για διάλυμα προς έγχυση σε ένα φιαλίδιο και μοιάζει σαν πορτοκαλί σκόνη ή κέικ πριν διαλυθεί. Τα φιαλίδια αυτά διανέμονται στο νοσοκομείο σε συσκευασία ενός φιαλιδίου ή σε συσκευασία δέκα φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Η σκόνη θα πρέπει να αναμειγνύεται στο φιαλίδιο με μικρή ποσότητα διαλύματος. Το φιαλίδιο θα πρέπει να ανακινείται ήπια έως ότου το φάρμακο διαλυθεί. Στη συνέχεια, το διάλυμα θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να προστίθεται σε ένα σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης (IV) των 100 ml ή άλλο κατάλληλο περιέκτη για έγχυση στο νοσοκομείο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

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

Παραγωγοί:

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Ηνωμένο Βασίλειο

Η

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

Πολωνία

Η

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona, 08040,

Ισπανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

<http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες για τη χρήση και το χειρισμό (βλ. επίσης στο παρόν φύλλο οδηγιών 3. Πώς χορηγείται το Tigecycline Accord)

Η σκόνη θα πρέπει να ανασυστάται με 5,3 ml ενέσιμο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), με ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5 %) ή ενέσιμο διάλυμα Lactated Ringer's προκειμένου να επιτευχθεί μια συγκέντρωση των 10 mg/ml τιγκεκυκλίνης. Το φιαλίδιο θα πρέπει να ανακινείται ήπια έως ότου η δραστική ουσία διαλυθεί. Έπειτα, 5 ml από το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει αμέσως να αφαιρούνται από το φιαλίδιο και να προστίθενται σε ένα σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 100 ml ή άλλο κατάλληλο περιέκτη για έγχυση (π.χ. γυάλινη φιάλη).

Για μια δόση των 100 mg, κάντε την ανασύσταση χρησιμοποιώντας δύο φιαλίδια σε ένα σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 100 ml ή άλλο κατάλληλο περιέκτη για έγχυση (π.χ. γυάλινη φιάλη).

Σημείωση: Το φιαλίδιο περιέχει ένα 6 % πλεόνασμα. Έτσι, 5 ml ανασυσταμένου διαλύματος ισοδυναμούν με 50 mg της δραστικής ουσίας. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να έχει ένα χρώμα μεταξύ κίτρινου και πορτοκαλί, σε διαφορετική περίπτωση το διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί. Τα παρεντερικά προϊόντα θα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για σωματίδια ύλης και δυσχρωματισμό (π.χ. πράσινο ή μαύρο χρώμα) πριν τη χορήγηση.

Η τιγκεκυκλίνη θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως μέσω μιας ξεχωριστής γραμμής ή μέσω καθετήρα τριπλού αυλού (Y-site). Εφόσον η ίδια ενδοφλέβια γραμμή χρησιμοποιείται για διαδοχική έγχυση αρκετών δραστικών ουσιών, θα πρέπει να γίνεται έκπλυση της γραμμής πριν και μετά την έγχυση της τιγκεκυκλίνης είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ή με ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5 %). Η ένεση θα πρέπει να γίνεται με ένα διάλυμα έγχυσης συμβατό με την τιγκεκυκλίνη και οποιοδήποτε άλλο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) μέσω αυτής της κοινής γραμμής.

Στα συμβατά ενδοφλέβια διαλύματα περιλαμβάνονται: ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5 %), και ενέσιμο διάλυμα Lactated Ringer's.

Όταν χορηγείται μέσω καθετήρα τριπλού αυλού (Y-site), η συμβατότητα της τιγκεκυκλίνης αραιωμένης σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,9 %) έχει καταδειχθεί με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα ή μέσα αραιώσης: αμικασίνη, δοβουταμίνη, δοπαμίνη υδροχλωρική, γενταμυκίνη, αλοπεριδόλη, Lactated Ringer's, λιδοκαΐνη υδροχλωρική, μετοκλοπραμίδη, μορφίνη, νορεπινεφρίνη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (σύνθεση EDTA), χλωριούχο κάλιο, προποφόλη, ρανιτιδίνη υδροχλωρική, θεοφυλλίνη και τομπραμυκίνη.

Το Tigecycline Accord δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία συμβατότητας.

Ανασυσταθέν διάλυμα: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχτεί για 6 ώρες σε θερμοκρασία 20--25 °C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τους χρόνους που αναφέρονται παραπάνω για τη χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση.

Αραιωμένο διάλυμα: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχτεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 20--25 °C και για 48 ώρες σε θερμοκρασία 2-8 °C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τους χρόνους που αναφέρονται παραπάνω για τη χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Οποιαδήποτε ποσότητα διαλύματος που δε χρησιμοποιήθηκε θα πρέπει να απορρίπτεται.