

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tigecycline Accord 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā 5 ml Tigecycline Accord flakonā ir 50 mg tigecliklīna (*Tigecycline*). Pēc šķīduma pagatavošanas 1 ml satur 10 mg tigecliklīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai (pulveris infūzijām).

Oranža masa vai pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tigecycline Accord ir indicēts pieaugušajiem un bērniem no astoņu gadu vecuma šādu infekciju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu):

- komplikētas ādas un mīksto audu infekcijas (cSSTI – *complicated skin and soft tissue infections*), izņemot diabētiskās pēdas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- komplikētas vēdera dobuma infekcijas (cIAI – *complicated intra-abdominal infections*).

Tigecycline Accord drīkst lietot vienīgi gadījumos, kad citas alternatīvas antibiotikas nav piemērotas (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Jāņem vērā oficiālie ieteikumi par atbilstošu antibakteriālu līdzekļu lietošanu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Pieaugušie*

Ieteicamā sākotnējā deva pieaugušajiem ir 100 mg, kam seko 50 mg ik pēc 12 stundām 5 līdz 14 dienas.

Terapijas ilgums ir atkarīgs no infekcijas smaguma un lokalizācijas vietas, kā arī no pacienta klīniskās atbildes reakcijas.

##### *Bērni un pusaudži (8–17 gadu vecumā)*

Tigecycline Accord ir paredzēts tikai 8 gadus vecu un vecāku pacientu ārstēšanai pēc konsultācijas ar ārstu, kuram ir atbilstoša pieredze infekcijas slimību ārstēšanā.

Bērni vecumā no 8 līdz <12 gadiem: 1,2 mg/kg tigecliklīna ik pēc 12 stundām intravenozi līdz maksimālajai devai 50 mg ik pēc 12 stundām 5 līdz 14 dienas.

Pusaudži vecumā no 12 līdz <18 gadiem: 50 mg tigecliklīna ik pēc 12 stundām 5 līdz 14 dienas.

### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (A grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas un B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas).

Pacientiem (ieskaitot pediatrikos pacientus) ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) tigeciklīna deva jāsamazina par 50%. Pieaugušo deva pēc sākotnējās 100 mg devas jāsamazina līdz 25 mg ik pēc 12 stundām. Pacientu ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) ārstēšanā jāievēro piesardzība un jākontrolē viņu atbildes reakcija uz terapiju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Pediatriskā populācija*

Tigecycline Accord drošums un efektivitāte bērniem līdz 8 gadu vecumam nav noteikti. Dati nav pieejami. Tigecycline Accord nedrīkst lietot bērniem līdz 8 gadu vecumam zobu krāsas izmaiņu dēļ (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Tigeciklīnu ievada tikai intravenozas infūzijas veidā 30 līdz 60 minūtēs (skatīt 4.4. un 6.6. apakšpunktu).

Pediatrikiem pacientiem tigeciklīna ievadīšanu ieteicams veikt 60 minūšu ilgās infūzijas veidā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Norādījumus par zāļu šķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret tetraciklīna grupas antibiotikām, var būt paaugstināta jutība pret tigeciklīnu.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar komplikētām ādas un mīksto audu infekcijām (*complicated skin and soft tissue infections; cSSTI*), komplikētām vēdera dobuma infekcijām (*complicated intra-abdominal infections; cIAI*), diabētiskās pēdas infekcijām, nozokomiālu pneimoniju un pētījumos ar rezistentiem patogēniem, skaitliski lielāka mirstība tika novērota ar tigeciklīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar salīdzinošo terapiju. Šī atklājuma cēloņi joprojām nav zināmi, bet nevar izslēgt sliktāku efektivitāti un drošumu nekā pētījuma salīdzinājuma zālēm.

### Superinfekcija

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar cIAI, pavājināta ķirurģisko brūču dzīšana tika saistīta ar superinfekciju. Pacienti, kuriem novēro pavājinātu brūču dzīšanu, jāuzrauga, lai atklātu superinfekciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem attīstās superinfekcijas, jo īpaši nozokomiāla pneimonija, ir saistība ar sliktāku izveseļošanos. Pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai atklātu superinfekcijas rašanos. Ja pēc tigeciklīna lietošanas uzsākšanas tiek identificēta infekcija, kas nav cSSTI vai cIAI, ir jāapsver alternatīvas

antibakteriālas terapijas uzsākšana, kas ir izrādījusi efektivitāti novērotās specifiskās infekcijas ārstēšanā.

#### Anafilakse

Lietojot tigeclīnu, ir ziņots par anafilaksi/anafilaktoīdām reakcijām, kas var būt dzīvībai bīstamas (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

#### Aknu mazspēja

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar tigeclīnu, konstatēti holestātiska rakstura aknu bojājumi, tai skaitā daži aknu mazspējas gadījumi ar letālu iznākumu. Lai gan aknu mazspēja ar tigeclīnu ārstētiem pacientiem var attīstīties veselības problēmu un vienlaicīgi lietoto medicīnisko līdzekļu dēļ, ir jāņem vērā arī iespējamā tigeclīna iedarbība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Tetraciklīna grupas antibiotiskie līdzekļi

Glicilciklīna grupas antibiotiku struktūra ir līdzīga tetraciklīna antibiotiku struktūrai. Tigeclīns var izraisīt blakusparādības, kas ir līdzīgas tetraciklīna grupas antibiotiku izraisītajām. Šīs blakusparādības ir, piemēram, paaugstināta jutība pret gaismu, galvas smadzeņu pseidoaudzējs, pankreatīts un antianaboliska iedarbība, kas izraisījusi paaugstinātu atlieku slāpekļa līmeni asinīs, azotēmiju, acidozi un hiperfosfatēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Pankreatīts

Saistībā ar tigeclīna lietošanu ir novērots akūts pankreatīts, tas var būt smags (biežums: retāk), (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tigeclīnu lietojošiem pacientiem, kuriem attīstās akūta pankreatīta klīniskie simptomi, pazīmes vai ir novirzes laboratoriskajās analizēs, jāapsver akūta pankreatīta diagnoze. Vairums gadījumu, par kuriem ziņots, attīstījās pēc vismaz vienu nedēļu ilgas ārstēšanas. Ir ziņots par gadījumiem, kad pacientiem nebija pankreatīta riska faktoru. Pēc tigeclīna lietošanas pārtraukšanas parasti pacientu veselības stāvoklis uzlabojas. Jāapsver tigeclīna terapijas atcelšana gadījumos, kad ir aizdomas par pankreatīta attīstību.

#### Koagulopātija

Tigeclīns var pagarināt gan protrombīna laiku (PL), gan aktivētā parciālā tromboplastīna laiku (APTL). Turklāt, lietojot tigeclīnu, ir ziņots par hipofibrinogēmiju. Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas ar tigeclīnu un regulāri ārstēšanas laikā ir jānovēro asins koagulācijas rādītāji – tādi kā PL vai cits piemērots antikoagulācijas tests, tajā skaitā fibrinogēna līmeņa noteikšana asinīs. Īpašu uzmanību ir ieteicams pievērst smagi slimiem pacientiem un pacientiem, kuri lieto arī antikoagulantus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Pamatslimības

Tigeclīna lietošanas pieredze infekciju ārstēšanā pacientiem ar smagām pamatslimībām ir ierobežota.

Klīniskos pētījumos izvērtējamiem pacientiem ar cSSTI, kurus ārstēja ar tigeclīnu, visbiežāk sastopamais infekcijas veids bija celulīts (58,6 %), kam sekoja plašs abscess (24,9 %). Pacienti ar smagām pamatslimībām, piemēram, ar pazeminātu imunitāti vai izgulējumu čūlu infekcijām, vai infekcijām, kas ārstējamas ilgāk par 14 dienām (piemēram, nekrotizējošs fascīts) netika iesaistīti. Pētīja ierobežotu skaitu pacientu ar citām blakusslimībām, piemēram, diabētu (25,8 %), perifēro asinsvadu slimībām (10,4 %), ļaunprātīgu intravenozu vielu lietošanu (4,0 %) un pozitīvu HIV infekciju (1,2 %). Ierobežota informācija ir pieejama arī pacientu ar vienlaicīgi esošu bakterēmiju (3,4 %) ārstēšanā. Tāpēc šādu pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība. Plašā pētījumā par iedarbību uz pacientiem ar diabētiskās pēdas infekcijām tika konstatēts, ka tigeclīns ir mazāk iedarbīgs kā

salīdzināšanai izmantotais līdzeklis, tādēļ tigeclīnu nav ieteicams izmantot šādu pacientu ārstēšanai (skatīt 4.1. apakšpunktu).

No klīniskos pētījumos iesaistītajiem, izvērtējamiem pacientiem ar cIAI visbiežāk sastopamais ar tigeclīnu ārstētais infekcijas veids bija komplikēts apendicīts (50,3 %), kam sekoja citas retāk sastopamas diagnozes, piemēram, komplikēts holecistīts (9,6 %), zarnu perforācija (9,6 %), vēdera dobuma abscess (8,7 %), kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas perforācija (8,3 %), peritonīts (6,2 %) un komplikēts divertikulīts (6,0 %). 77,8 % šo pacientu bija ķirurģiski konstatējams peritonīts. Ierobežotam skaitam pacientu bija tādas smagas pamatslimības kā pazemināta imunitāte, pacienti ar APACHE II punktiem >15 (3,3 %) vai ar ķirurģiski konstatējamiem un vairākiem vēdera dobuma abscesiem (11,4 %). Ierobežota informācija ir pieejama arī pacientu ar vienlaicīgi esošu bakterēmiju (5,6 %) ārstēšanā. Tāpēc šādu pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Jāapsver kombinētās antibakteriālās terapijas pielietošanu gadījumos, kad tigeclīns tiek ievadīts smagi slimiem pacientiem ar cIAI, kas ir sekundāri klīniski redzamai zarnu perforācijai, vai pacientiem ar sākotnējo sepsi vai septisko šoku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Holestāzes efekts tigeclīna farmakokinētikā nav pietiekoši novērtēts. Žults izdalīšanās sasniedz aptuveni 50 % no visas kopējās tigeclīna izdalīšanās. Tāpēc pacienti ar holestāzi ir cieši jāuzrauga.

Par pseidomembranozo kolītu ziņots gandrīz visu antibakteriālo līdzekļu lietošanas gadījumos, un tā smaguma pakāpe var būt no vieglas līdz dzīvībai bīstamai. Tādēļ ir svarīgi ņemt vērā šo diagnozi pacientiem, kam jebkura antibakteriālā līdzekļa lietošanas laikā vai pēc tās ir caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu).

No tigeclīna lietošanas var rasties nejutīgu organismu, tai skaitā sēnīšu, pastiprināta augšana. Terapijas laikā pacienti rūpīgi jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētījumos ar žurkām, tām lietojot tigeclīnu, novēroja kaulu krāsas maiņu. Tigeclīna lietošanu var saistīt ar neatgriezenisku zobu krāsas maiņu, to lietojot cilvēkiem zobu veidošanās laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija

Klīniskā pieredze tigeclīna lietošanā, lai ārstētu infekcijas 8 gadus veciem un vecākiem pediātriskiem pacientiem, ir ļoti ierobežota (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Tādēļ lietošana bērniem būtu jāierobežo līdz tādām klīniskajām situācijām, kad cita antibakteriālā terapija nav pieejama.

Slikta dūša un vemšana ir ļoti biežas blakusparādības bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Būtu jāpievērš uzmanība iespējamai dehidratācijai. Pediātriskiem pacientiem tigeclīna ievadīšanu ieteicams veikt 60 minūšu ilgās infūzijas veidā.

Tāpat kā pieaugušajiem, arī bērniem ir bieži ziņots par sāpēm vēderā. Sāpes vēderā varētu norādīt uz pankreatītu. Ja attīstās pankreatīts, ārstēšana ar tigeclīnu ir jāpārtrauc.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar tigeclīnu, kā arī regulāri ārstēšanas laikā ir jānovēro aknu darbības rādītāji, koagulācijas parametri, hematoloģiskie parametri, amilāzes un lipāzes līmenis.

Tigecline Accord nedrīkst lietot bērniem, kuri jaunāki par 8 gadiem, jo trūkst datu par tā drošumu un efektivitāti šajā vecuma grupā, kā arī tigeclīna lietošana var būt saistīta ar paliekošām zobu krāsas izmaiņām (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Tigecline Accord satur nātriju

Tyagacil satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Veseliem subjektiem, vienlaicīgi lietojot tigeclīnu un varfarīnu (25 mg vienreizēja deva), par 40 % un 23 % samazinājās R-varfarīna un S-varfarīna klīrenss un attiecīgi par 68 % un 29 % palielinājās AUC. Šīs mijiedarbības mehānisms joprojām nav izskaidrots. Pieejamie dati neliecina, ka šī mijiedarbība varētu būtiski ietekmēt INR izmaiņas. Kaut gan, tā kā tigeclīns var pagarināt gan protrombīna laiku (PL), gan aktivētā parciālā tromboplastīna laiku (APTL), attiecīgie koagulācijas testi cieši jāuzrauga, ja tigeclīnu ievada kopā ar antikoagulantiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Varfarīns neietekmēja tigeclīna farmakokinētiku.

Tigeclīns pilnībā nemetabolizējas. Tāpēc tigeclīna klīrensu neietekmē aktīvās vielas, kas pavājina vai pastiprina CYP450 izoformu aktivitāti. Tigeclīns *in vitro* nav konkurējošs CYP450 enzīmu inhibitors, nedz arī neatgriezenisks inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tigeclīns ieteiktajās devās neietekmēja uzsūkšanās ātrumu vai apjomu, vai digoksīna klīrensu (pēc 0,5 mg vēlāk 0,25 mg katru dienu), to lietojot veseliem pieaugušiem pacientiem. Digoksīns neietekmēja tigeclīna farmakokinētiku. Tādēļ, tigeclīnu lietojot kopā ar digoksīnu, deva nav jāpielāgo.

*In vitro* pētījumos netika novērota nekāda nesaderība starp tigeclīnu un citām bieži lietojamām antibiotiku grupām.

Vienlaicīga antibiotiku un perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana var samazināt kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Vienlaicīga tigeclīna un kalcineirīna inhibitoru, piemēram, takrolīma vai ciklosporīna, lietošana var izraisīt kalcineirīna inhibitoru koncentrācijas palielināšanos serumā. Tādēļ ārstēšanas laikā ar tigeclīnu, ir jākontrolē kalcineirīna inhibitora koncentrācija serumā, lai izvairītos no zāļu toksicitātes.

Pamatojoties uz pētījumu *in vitro*, tigeclīns ir P-gp substrāts. P-gp inhibitoru (piemēram, ketokonazola vai ciklosporīna) vai P-gp inducētāju (piemēram, rifampicīna) vienlaikus lietošana varētu ietekmēt tigeclīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Dati par tigeclīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Tāpat kā tetraciklīna grupas antibiotiskie līdzekļi, arī tigeclīns var izraisīt ilgstošus zobu defektus (krāsas maiņu un emaljas defektus) un pārkaulošanās procesu aizkavēšanos auglim, lietojot otrajā grūtniecības pusē, kā arī bērniem līdz astoņu gadu vecumam sakarā ar uzkrāšanos audos ar augstu kalcija saturu un kalcija helāta kompleksu veidošanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tigeclīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar tigeclīnu.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tigeclīns/metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par tigeclīna/metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no tigeclīna lietošanas, jāpieņem izvērtējot barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Tigeciklīna ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav pētīta. Neklīniskie pētījumi, kas veikti ar tigeciklīnu žurkām, neliecina par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti vai reproduktīvajām spējām. Žurku mātītēm netika novērota ar šo savienojumu saistīta ietekme uz olnīcām vai ovulācijas ciklu devās, kas pārsniedz cilvēka dienas devu līdz 4,7 reizēm, pamatojoties uz AUC (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Var parādīties reibonis, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā 3. un 4. fāzes klīniskos pētījumos ar tigeciklīnu tika ārstēti 2393 pacienti ar cSSTI un cIAI.

Klīniskos pētījumos ar zālēm saistītās ārstēšanas izraisītās blakusparādības visbiežāk bija atgriezeniska slikta dūša (21 %) un vemšana (13 %), ko parasti novēroja agri (no 1. līdz 2. ārstēšanas dienai) un kuru smaguma pakāpe bija viegla vai vidēji smaga.

Klīniskos pētījumos un pēc tigeciklīna ieviešanas tirgū ir ziņots par šādām tabulā norādītajām blakusparādībām.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēma	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1000	Bieži zināmas (nevar pieeja datiem)
Infekcijas un infestācijas		sepsis/septisks šoks, pneimonija, abscess, infekcijas			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (APTL), pagarināts protrombīna laiks (PL)	trombocitopēnija, paaugstināts starptautiskais standartizētais koeficients (INR)	hipofibrinogēmija	
Imūnās sistēmas traucējumi					anafilakstiskas reakcijas 4.3. un 4.4. ap
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hipoglikēmija, hipoproteinēmija			
Nervu sistēmas traucējumi		reibonis			
Asinsvadu sistēmas traucējumi		flebīts	tromboflebīts		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša, vemšana, caureja	sāpes vēderā, dispepsija, anoreksija	akūts pankreatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)		

Orgānu sistēma	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1000	Biežur zinām (nevar pieeja datiem)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis serumā un paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis serumā, hiperbilirubinēmija	dzelte, aknu bojājumi, visbiežāk žults stāzes izraisīti		aknu m (skatīt 4.4. ap
Ādas un zemādas audu bojājumi		nieze, izsitumi			nopiet reakcij Stīven sindro
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		pavājināta brūču dzīšana, reakcija injekcijas vietā, galvassāpes	iekaisums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, tūska injekcijas vietā, flebīts injekcijas vietā		
Izmeklējumi		paaugstināts amilāzes līmenis serumā, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs			
*Blakusparādības, kas konstatētas pēc ieviešanas tirgū					

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Antibiotisko līdzekļu grupas iedarbība*

Pseudomembranozais kolīts, kura smagums var būt no viegla līdz dzīvību apdraudošam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nejutīgu mikroorganismu, arī sēnīšu, pārmērīga augšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Tetraciklīnu grupas iedarbība*

Glicilciklīnu grupas antibiotiskie līdzekļi ir strukturāli līdzīgas tetraciklīnu grupas antibiotikām. Tetraciklīnu grupas līdzekļu blakusparādības var ietvert fotosensibilizāciju, smadzeņu pseidoaudzēju, pankreatītu un antianabolisku iedarbību, kas noved pie paaugstināta atlieku slāpekļa daudzuma asinīs, azotēmijas, acidozes un hiperfosfatēmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja tigecklīnu lieto zobu veidošanās laikā, tas var izraisīt paliekošu zobu krāsas maiņu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3. un 4. fāzes cSSTI un cIAI klīniskajos pētījumos ar tigecklīnu (7,1 %) ārstētiem pacientiem biežāk ziņoja par nopietnām ar infekciju saistītām blakusparādībām nekā ārstētiem ar salīdzinājuma zālēm (5,3 %). Novēroja būtisku atšķirību sepses/septiskā šoka gadījumu skaitā, ārstējot ar tigecklīnu (2,2 %) un salīdzināmo līdzekli (1,1 %).



ASAT un ALAT novirzes no normas periodā pēc terapijas biežāk novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tigeciklīnu, nekā ar salīdzināmo līdzekli ārstētajiem pacientiem, kuriem to biežāk novēroja terapijas laikā.

Visos 3. un 4. fāzes (cSSTI un cIAI) pētījumos nāves gadījumi bija 2,4 % (54/2216) pacientu, kuri saņēma tigeciklīnu, un 1,7 % (37/2206) pacientu, kuri saņēma aktīvu salīdzināmo līdzekli.

#### Pediātriskā populācija

Ļoti ierobežoti drošuma dati tika iegūti divos FK pētījumos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šajos tigeciklīna pētījumos jaunas vai neparedzētas zāļu drošuma problēmas netika konstatētas.

Atklātā, vienreizējas, pieaugošas devas FK pētījumā tigeciklīna drošums tika pētīts 25 bērniem vecumā no 8 līdz 16 gadiem, kas nesen bija atveseļojušies no infekcijām. Tigeciklīna blakusparādību profils šiem 25 pacientiem lielākoties sakrita ar novēroto pieaugušo populācijā.

Tigeciklīna drošums tika pētīts arī atklātā, atkārtotu, pieaugošu devu FK pētījumā 58 bērniem vecumā no 8 līdz 11 gadiem ar cSSTI (n=15), cIAI (n=24) vai ar sadzīvē iegūto pneimoniju (n=19). Tigeciklīna blakusparādību profils šiem 58 pacientiem lielākoties sakrita ar novēroto pieaugušo populācijā, izņemot sliktu dūšu (48,3 %), vemšanu (46,6 %) un paaugstinātu lipāzes līmeni serumā (6,9 %), kuru sastopamības biežums bērniem tika novērots biežāk nekā pieaugušajiem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Konkrētas informācijas par ārstēšanu pārdozēšanas gadījumā nav. Vienreizējas intravenozas tigeciklīna 300 mg devas ievadīšana 60 minūšu laikā veseliem brīvprātīgajiem izraisīja biežāku sliktu dūšu un vemšanu. Hemodialīzē tigeciklīns netiek izvadīts nozīmīgos daudzumos.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, tetraciklīni, ATĶ kods: J01AA12.

#### Darbības mehānisms

Tigeciklīns, glicilciklīna grupas antibiotisks līdzeklis, inhibē proteīnu translēšanu baktērijā, saistoties ar 30S ribosomālo apakšgrupu un bloķējot aminoacil tRNA molekulu iekļūšanu ribosomas A lokalizācijas vietā. Tas nepieļauj aminoskābju atlieku iekļūšanu pagarinātās peptīdu ķēdēs.

Vispār tigeciklīnu uzskata par bakteriostatisku. Lietojot tigeciklīnu pret *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* un *Escherichia coli* sugām, 4 gadījumos novēroja minimālo inhibīcijas koncentrāciju (MIK), koloniju skaita samazinājumu par 2 log.

#### Rezistences mehānisms

Tigeciklīns var pārspēt divus galvenos tetraciklīna rezistences mehānismus – ribosomālo aizsardzību un novadi. Ir aprakstīta krusteniskā rezistence starp tigeciklīnu un minociklīna rezistentiem *Enterobacteriaceae* izolātiem daudzzaļu rezistences (DZR) novades sūkņu dēļ. Nepastāv mērķa specifiska krusteniskā rezistence starp tigeciklīnu un vairumu antibiotiku grupu.

Tigeciklīns ir jūtīgs pret hromosomās iekodētiem *Proteeae* un *Pseudomonas aeruginosa* daudzzaļu novades sūkņiem. *Proteeae* ģints (*Proteus* sugu, *Providencia* sugu un *Morganella* sugu) patogēni parasti ir mazāk uzņēmīgi pret tigeciklīnu nekā citi *Enterobacteriaceae* patogēni. Pazeminātu uzņēmību abās grupās piedēvē nespecifiskā ArcAB daudzzaļu novades sūkņa pārmērīgai ekspresijai. Ir ziņots arī par pazeminātu jutību pret *Acinetobacter baumannii*, kas tiek skaidrota ar AdeABC novades sūkņu pārmērīgu ekspresiju.

### Robežkoncentrācijas

Minimālās inhibīcijas koncentrācijas (MIK) robežvērtības, kurus noteikusi Eiropas antibakteriālo līdzekļu jutības testēšanas komiteja (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST), ir šādi:

*Staphylococcus* sugas S  $\leq 0,5$  mg/l un R  $> 0,5$  mg/l

*Streptococcus* sugas, izņemot *S. pneumoniae*, S  $\leq 0,25$  mg/l un R  $> 0,5$  mg/l

*Enterococcus* sugas S  $\leq 0,25$  mg/l un R  $> 0,5$  mg/l

*Enterobacteriaceae* S  $\leq 1^{(A)}$  mg/l un R  $> 2$  mg/l

<sup>(A)</sup> Tigeciklīns ir samazinājis *in vitro* aktivitāti pret *Proteus*, *Providencia*, un *Morganella* sugām.

Attiecībā uz anaerobām baktērijām ir klīniski pierādījumi par efektivitāti polimikrobu vēdera dobuma infekciju gadījumos, taču nav saistības starp MIK vērtībām, farmakokinētiskiem/ farmakodinamiskiem datiem un klīnisko rezultātu. Tāpēc robežkoncentrācijas attiecībā uz jutību nav dotas. Jāņem vērā, ka *Bacteroides* un *Clostridium* sugu MIK sadale organismā ir plaša un tās rādītāji var pārsniegt 2 mg/l tigeciklīna.

Nav daudz pierādījumu par tigeciklīna efektivitāti cīņā pret enterokokiem. Kaut gan klīniskos pētījumos ir pierādīts, ka polimikrobu vēdera dobuma infekcijas ietekmē ārstēšana ar tigeciklīnu.

### Jutība

Iegūtās rezistences pārsvars izvēlētām sugām var atšķirties ģeogrāfiski un mainīties laika gaitā, tādēļ vēlams vietējā informācija par rezistenci, it īpaši ārstējot smagas infekcijas. Vajadzības gadījumā, ja vietējais rezistences pārsvars ir tāds, ka līdzekļa lietderība vismaz dažiem infekciju veidiem ir apšaubāma, jākonsultējas ar ekspertu.

<b>Patogēni</b>
<b>Bieži uzņēmīgas sugas</b>
<u>Gram-pozitīvie aerobie mikroorganismi</u> <i>Enterococcus</i> sugas † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> grupa* (ietver <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> un <i>S. constellatus</i> ) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Viridans grupas streptokoki  <u>Gram-negatīvie aerobie mikroorganismi</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *  <u>Anaerobie mikroorganismi</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> sugas† <i>Prevotella</i> sugas
<b>Sugas, kurām iegūtā rezistence var būt problēma</b>
<u>Gram-negatīvie aerobie mikroorganismi</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> sugas <i>Providencia</i> sugas <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Anaerobie mikroorganismi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> grupa†
<b>Ģenētiski rezistenti organismi</b>
<u>Gram- negatīvie aerobie mikroorganismi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\*norāda sugu, par kuru tiek uzskatīts, ka klīniskajos pētījumus pret to vērsta aktivitāte ir bijusi apmierinoša

† skatīt iepriekš 5.1 apakšpunktu *Robežkoncentrācijas*.

### Sirds elektrofizioloģija

Randomizētā, ar placebo un aktīvo vielu kontrolētā četru paralēlu grupu krusteniskā *QTc* pētījumā 46 veselīgiem pacientiem netika novērota intravenozi vienreizēji ievadītas tigeclīna 50 mg vai 200 mg devas nozīmīga ietekme uz *QTc* intervāla pagarināšanos.

### Pediātriskā populācija

Atklātā, atkārtotu, pieaugošu devu pētījumā 39 bērniem vecumā no 8 līdz 11 gadiem ar cIAI vai cSSTI tika ievadīts tigeclīns (0,75 mg/kg, 1 mg/kg, vai 1,25 mg/kg). Visi pacienti saņēma tigeclīnu

intravenozi vismaz 3 dienas pēc kārtas līdz maksimāli 14 dienām pēc kārtas, ar iespēju 4. dienā vai pēc tās terapiju nomainīt uz perorāli lietojamu antibiotiku.

Klīniskā izārstēšanās tika izvērtēta 10 līdz 21 dienas pēc pēdējās terapijas devas ievadīšanas. Klīniskās atbildes kopsavilkuma rezultāti modificētā terapijai paredzēto (mITT - *modified intent-to-treat*) pacientu populācijā ir parādīti šādā tabulā.

<b>Klīniskā izārstēšanās, mITT pacientu populācija</b>			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikācija	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)
Kopējais	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Augstāk norādītie efektivitātes dati būtu jāaplūko piesardzīgi, jo šajā pētījumā līdztekus tika atļautas citas antibiotikas. Turklāt ir jāņem vērā nelielais pacientu skaits.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Tigeciklīnu lieto intravenozi, tādēļ tam ir 100 % biopieejamība.

### Izkliede

*In vitro* plazmas proteīnu saistīšanās ar tigeciklīnu svārstās no aptuveni 71 % līdz 89 % koncentrācijā, kāda novērota klīniskos pētījumos (no 0,1 līdz 1,0 mikrogrami/ml). Farmakokinētikas pētījumos ar dzīvniekiem un cilvēkiem novēroja, ka tigeciklīns viegli izplatās audos.

Žurkām, kas saņēma vienu vai daudzkārtējas <sup>14</sup>C-tigeciklīna devas, radioaktivitāte veiksmīgi izplatījās lielākajā daļā audu, vislielāko vispārējo iedarbību novēroja uz kaulu smadzenēm, siekalu dziedzeriem, vairogdziedzeri, liesu un nierēm. Cilvēkiem statistiskais tigeciklīna izplatīšanās apjoms caurmērā bija no 500 līdz 700 l (no 7 līdz 9 l/kg), norādot uz to, ka tigeciklīns plaši izplatās ārpus plazmas un koncentrējas audos.

Dati par to, vai tigeciklīns var šķērsot hematoencefālo barjeru cilvēkiem, nav pieejami.

Klīniskajos farmakoloģiskajos pētījumos, izmantojot 100 mg terapeitisko devu režīmu, kas seko pēc 50 mg ievadīšanas ik pēc 12 stundām, tigeciklīna seruma līdzsvara koncentrācija  $C_{max}$  bija  $866 \pm 233$  ng/ml 30 minūšu infūzijām un  $634 \pm 97$  ng/ml - 60-minūšu infūzijām.  $AUC_{0-12h}$  līdzsvara koncentrācija bija  $2349 \pm 850$  ng•h/ml.

### Biotransformācija

Vidēji līdz 20 % tigeciklīna metabolizējas pirms izvadīšanas. Veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem pēc <sup>14</sup>C-tigeciklīna lietošanas neizmainīts tigeciklīns bija primārā <sup>14</sup>C-marķētā viela, ko atklāja urīnā un fēcēs, taču bija atrodams arī glikuronīds, N-acetil metabolīts un tigeciklīna epimērs.

*In vitro* pētījumos ar cilvēku aknu mikrosomām novēroja, ka tigeciklīns nenomāc metabolisma procesu, kurā iesaistīta jebkura no šādām sešām citohroma P450 (CYP) izoformām: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4 konkurējošās inhibīcijas ceļā. Bez tam CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A inhibīcija ar tigeciklīnu nav atkarīga no NADPH, kas liek domāt par to, ka šīs CYP enzīmu inhibīcijas pamatā nav mehānisma.

### Eliminācija

Konstatētā kopējā radioaktivitāte fēcēs un urīnā pēc <sup>14</sup>C-tigeciklīna lietošanas norāda, ka 59 % devas tiek izvadīts ar žults/fēcū ekskreciju un 33 % izdalās urīnā. Kopumā primārais tigeciklīna izvadīšanas ceļš ir neizmainīta tigeciklīna ekskrecija ar žulti. Glikuronizācija un neizmainīta tigeciklīna ekskrecija caur nierēm ir sekundārie ceļi.

Kopējais tigecliklīna klīrens ir 24 l/h. Nieru klīrens ir aptuveni 13 % no kopējā klīrensa. Tigecliklīna izvadīšana no seruma ir polieksonenciāla ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu pēc daudzkārtējām 42 stundu devām, kaut gan pastāv ļoti liela interindividuālā mainība.

*In vitro* pētījumi ar CaCO-2 šūnām liecina, ka tigecliklīns nedomāc digoksīna plūsmu, kas liecina par to, ka tigecliklīns nav P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoris. Šī informācija *in vitro* atbilst tigecliklīna iedarbības trūkumam uz digoksīna klīrensu, kā tas tika novērots iepriekš aprakstītajā zāļu mijiedarbības pētījumā *in vivo* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tigecliklīns ir P-gp substrāts, pamatojoties uz pētījumu *in vitro*, izmantojot šūnu līnijas P-gp ekspresiju. P-gp mediētā transporta potenciālais ieguldījums tigecliklīna izvietojumā *in vivo* nav zināms. P-gp inhibitoru (piemēram, ketokonazola vai ciklosporīna) vai P-gp inducētāju (piemēram, rifampicīna) vienlaikus lietošana varētu ietekmēt tigecliklīna farmakokinētiku.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar vieglas pakāpes aknu darbības traucējumiem tigecliklīna vienas devas farmakokinētika nemainījās. Taču tigecliklīna sistēmiskais klīrens pacientiem ar vidēji smagas vai smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem samazinājās attiecīgi par 25 % un 55 %, un tigecliklīna pusperiods pagarinājās attiecīgi par 23 % un 43 % (*Child Pugh B un C*) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru mazspēju tigecliklīna vienas devas farmakokinētika nemainījās (kreatinīna klīrens <30 ml/min, n=6). Pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem AUC bija par 30 % augstāks nekā subjektiem ar normālu nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki cilvēki*

Kopumā veselīgiem gados vecākiem pacientiem un gados jaunākiem pacientiem atšķirības farmakokinētikā nenovēroja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Tigecliklīna farmakokinētika tika izvērtēta divos pētījumos. Pirmajā pētījumā tika iesaistīti bērni vecumā no 8 līdz 16 gadiem (n= 24), kuri saņēma tigecliklīna vienreizēju devu (0,5, 1 vai 2 mg/kg attiecīgi līdz maksimālajai devai 50 mg, 100 mg un 150 mg.) 30 minūšu ilgās infūzijas veidā. Otrais pētījums tika veikts bērniem vecumā no 8 līdz 11 gadiem, kuri saņēma atkārtotas tigecliklīna devas (0,75, 1 vai 1,25 mg/kg līdz maksimālajai devai 50 mg) 30 minūšu ilgās infūzijas veidā ik pēc 12 stundām. Šajos pētījumos netika ievadīta piesātinošā deva. Farmakokinētiskie dati apkopoti tālāk tabulā.

<b>Deva normalizēta līdz 1 mg/kg vidēji ± SN Tigecliklīna C<sub>max</sub> un AUC bērniem</b>			
Vecums (gadi)	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
<b>Vienreizēja deva</b>			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
<b>Atkārtota deva</b>			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

\* vienreizējas devas AUC<sub>0-∞</sub>, atkārtotas devas AUC<sub>0-12h</sub>

Mērķa AUC<sub>0-12h</sub> pieaugušajiem pēc ieteicamās piesātinošās devas 100 mg, kam seko 50 mg ik pēc 12 stundām, bija aptuveni 2500 ng•h/mL.

Abu pētījumu populācijas FK analīzes identificēja ķermeņa masu kā tigecliklīna klīrensa mainīgo vērtību 8 gadus veciem un vecākiem bērniem. Iedarbība devu režīmā 1,2 mg/kg tigecliklīna ik pēc 12 stundām (līdz maksimālajai devai 50 mg ik pēc 12 stundām) bērniem 8 līdz <12 gadu vecumā un

50 mg tigecklīna ik pēc 12 stundām pusaudžiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem visticamāk būs salīdzināma ar novēroto pieaugušajiem, kas ārstēti apstiprinātajā devu režīmā.

Vairākiem bērniem šajos pētījumos tika novērotas augstākas  $C_{max}$  vērtības nekā pieaugušajiem. Kā rezultātā ir jāievēro piesardzība ar tigecklīna infūzijas ātrumu bērniem un pusaudžiem.

#### *Dzimums*

Tigecklīna klīrensā vīriešiem un sievietēm klīniski būtisku atšķirību nebija. Noteiktais AUC sievietēm bija par 20 % augstāks nekā vīriešiem.

#### *Rase*

Tigecklīna klīrenss atkarībā no rases neatšķirās.

#### *Ķermeņa masa*

Klīrenss, ķermeņa masas normalizēšanas klīrenss un AUC īpaši neatšķirās pacientiem ar dažādu ķermeņa masu, ieskaitot tos pacientus, kuru ķermeņa masa bija  $\geq 125$  kg. AUC bija par 24 % zemāks pacientiem, kuru ķermeņa masa bija  $\geq 125$  kg. Nav pieejama informācija par pacientiem, kas sver 140 kg un vairāk.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem novēroja limfmezglu, liesas un aizkrūts dziedera limfoido audu izsīkumu/atrofiju, samazinātu eritrocītu, retikulocītu, leikocītu un trombocītu skaitu kopā ar kaulu smadzeņu hipocelularitāti, kā arī nevēlamu iedarbību uz nierēm un kuņģa-zarnu traktu, lietojot tigecklīnu žurkām un suņiem attiecīgi 8 un 10 reizes lielākās devās nekā cilvēka dienas deva, pamatojoties uz AUC. Šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc divu nedēļu ilgās zāļu lietošanas.

Žurkām novēroja kaulu krāsas maiņu, kas bija neatgriezeniska pēc divu nedēļu ilgās zāļu lietošanas.

Pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti liecina, ka tigecklīns šķērso placentu un ir atrodams augļa audos. Reproktīvās toksicitātes pētījumos novērota samazināta augļa masa žurkām un trušiem (ar saistītu aizkavētu kaulu veidošanos). Tigecklīns žurkām un trušiem nebija teratogēns. Tigecklīns neietekmēja pārošanos vai auglību žurkām devās, kas pārsniedz cilvēka dienas devu līdz 4,7 reizēm, pamatojoties uz AUC. Žurku mātītēm netika novērota ar šo savienojumu saistīta ietekme uz olnīcām vai ovulācijas ciklu, devās, kas pārsniedz cilvēka dienas devu līdz 4,7 reizēm, pamatojoties uz AUC.

Pētījumu rezultāti, lietojot  $^{14}C$ -marķētu tigecklīnu dzīvniekiem, liecina, ka tigecklīns viegli izdalās zīdīšu žurku pienā. Atbilstoši tigecklīna ierobežotajai perorālai biopieejamībai barojamie mazuli ar mātes pienu sistēmiskai tigecklīna iedarbībai netiek vai tiek nedaudz pakļauti.

Ilgstoši pētījumi visā dzīvnieku dzīves laikā, lai izvērtētu tigecklīna kancerogēno potenciālu, nav veikti, bet īslaicīgu tigecklīna genotoksicitātes pētījumu rezultāti bija negatīvi.

Pētījumos ar dzīvniekiem tigecklīna intravenoza bolus ievadīšana bija saistīta ar histamīna atbildes reakciju. Šādu iedarbību novēroja, tigecklīnu lietojot žurkām un suņiem, attiecīgi 14 un 3 reizes lielākās devās nekā cilvēka dienas deva, pamatojoties uz AUC.

Žurkām pēc tigecklīna lietošanas paaugstinātu jutību pret gaismu nenovēroja.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Maltozes monohidrāts

Sālsskābe (pH regulēšanai)

Nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai)

## 6.2. Nesaderība

Vienlaicīgi ar tige ciklīnu caur to pašu Y-vietu nedrīkst ievadīt šādas aktīvās vielas: amfotericīnu B, amfotericīna B lipīdu kompleksu, diazepāmu, esomeprazolu, omeprazolu un intravenozos šķīdumus, kuri var paaugstināt pH virs 7.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Sagatavotais šķīdums: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 6 stundas 20-25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par iepriekšminēto ķīmiskās un fizikālās stabilitātes laiku.

Atšķaidītais šķīdums: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot 20-25 °C temperatūrā un 48 stundas, uzglabājot 2-8 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par iepriekšminēto ķīmiskās un fizikālās stabilitātes laiku.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml 1. klases dzidra stikla flakoni ar pelēkiem brombutilgumijas aizbāžņiem un noņemamiem alumīnija vāciņiem.

Iepakojumā ir viens vai desmit flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pulveris jāizšķīdina 5,3 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, dekstrozes 50 mg/ml (5 %) šķīduma injekcijām vai Ringera laktāta šķīduma injekcijām, lai iegūtu 10 mg/ml tige ciklīna koncentrāciju. Flakons lēnām jāgroza, līdz zāles izšķīst. Pēc tam nekavējoties no flakona jāpaņem 5 ml pagatavotā šķīduma un jāievada 100 ml intravenozajā infūzijā maisīnā vai citā piemērotā infūzijas traukā (piemēram, stikla pudelē).

100 mg devai izšķīdiniet divu flakonu saturu 100 ml šķīduma intravenozajā infūzijā maisīnā vai citā piemērotā infūzijas traukā (piemēram, stikla pudelē). Piezīme: flakonā ir par 6 % virspildījums. Tādējādi 5 ml pagatavotā šķīduma atbilst 50 mg aktīvās vielas.

Pagatavotajam šķīdumam jābūt dzeltenā līdz oranžā krāsā; ja tas tā nav, šķīdums jālikvidē.

Parenterālām zālēm pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda daļiņas un krāsas maiņa (piemēram, zaļa vai melna).

Tige ciklīns ir jāievada intravenozi caur speciālu sistēmu vai caur Y-vietu. Ja vienu un to pašu intravenozo sistēmu izmanto secīgai vairāku aktīvo vielu infūzijai, pirms un pēc tige ciklīna infūzijas tā jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai dekstrozes 50 mg/ml (5 %) šķīdumu injekcijām. Injekcija jāizdara ar infūzijas šķīdumu, kas sader ar tige ciklīnu un visām citām zālēm, ko ievada caur šo kopējo sistēmu (skatīt 6.2. apakšpunktu).

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai; neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Saderīgie intravenozie šķīdumi ir: nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām, dekstrozes 50 mg/ml (5 %) šķīdums injekcijām un Ringera laktāta šķīdums injekcijām.

Ievadot caur Y-vietu, pierādīta 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām izšķīdināta tigeciklīna saderība ar šādām zālēm vai šķīdinātājiem: amikacīnu, dobutamīnu, dopamīna hidrohlorīdu, gentamicīnu, haloperidolu, Ringera laktāta šķīdumu, lidokaīna hidrohlorīdu, metoklopramīdu, morfīnu, norepinefrīnu, piperacilīnu/tazobaktāmu (EDTA gatavā forma), kālija hlorīdu, propofolu, ranitidīna hidrohlorīdu, teofilīnu un tobramicīnu.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1394/001 (10 flakoni)  
EU/1/19/1394/002 (1 flakons)

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 17. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTĒ**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tigecycline Accord 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai  
tigecycline

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 50 mg tigeciklīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Katrs flakons satur maltozes monohidrātu. pH tiek regulēts ar sālsskābi un, ja nepieciešams, ar nātrija hidroksīdu.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons  
10 flakoni

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms šķīdināšanas un atšķaidīšanas izlasiet norādījumus lietošanas instrukcijā.  
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1394/001 (10 flakoni)  
EU/1/19/1394/002 (1 flakons)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tigecycline Accord 50 mg pulveris infūzijām  
tigecycline  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

50 mg

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Tigecycline Accord 50 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai tigecycline

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Tigecycline Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tigecycline Accord lietošanas
3. Kā lietot Tigecycline Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tigecycline Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Tigecycline Accord un kādam nolūkam tās lieto**

Tigecycline Accord ir glicilciklīna grupas antibiotisks līdzeklis, kas darbojas, pārtraucot infekciju izraisītu baktēriju augšanu.

Ārsts parakstīja Tigecycline Accord, jo Jums vai Jūsu bērnam, kurš ir vismaz 8 gadus vecs, ir viena no šīm smagajām infekcijām:

- ādas un mīksto audu (audi, kas atrodas zem ādas) komplikētas infekcijas, izņemot diabētiskās pēdas infekcijas
- komplikētas vēdera dobuma infekcijas

Tigecycline Accord jālieto vienīgi gadījumos, kad Jūsu ārsts uzskata, ka citi antibiotiskie līdzekļi nav piemēroti.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Tigecycline Accord lietošanas**

**Nelietojiet Tigecycline Accord šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret tigeclīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja Jums ir alerģija pret tetraciklīna grupas antibiotiskiem līdzekļiem (piem., minociklīnu, doksiciklīnu u.c.), Jums var būt alerģija arī pret tigeclīnu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Pirms Tigecycline Accord lietošanas pastāstiet savam ārstam vai medmāsai:**

- Ja Jūsu brūces dzīst slikti vai lēni.
- Ja Jums ir caureja pirms Tigecycline Accord saņemšanas. Ja caureja rodas ārstēšanās laikā vai pēc tam, nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Nelietojiet nevienas caurejas zāles, pirms neesat konsultējies ar ārstu.

- Ja Jums ir vai agrāk bijušas alerģiskas reakcijas pret tetraciklīna grupas antibiotiskiem līdzekļiem (piemēram, paaugstināta ādas jutība pret saules gaismu, augošo zobu pigmentācija, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kā arī izmaiņas noteiktos asinsrecēšanas laboratoriskajos rādītājos).
- Ja Jums ir vai agrāk bijušas aknu slimības. Atkarībā no Jūsu aknu stāvokļa ārsts var samazināt devu, lai izvairītos no iespējamām blakusparādībām.
- Ja Jums ir žultsvada nosprostojums (holestāze).
- Ja Jums ir asinsreces traucējumi vai lietojat antikoagulantus, jo šīs zāles var traucēt asins sarecēšanu.

#### **Tigecycline Accord lietošanas laikā:**

- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums attīstās alerģisku reakciju simptomi.
- Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums attīstās stipras sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana. Tie var būt akūta pankreatīta simptomi (aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas var izraisīt spēcīgas sāpes vēderā, sliktu dūšu un vemšanu).
- Dažu nopietnu infekciju gadījumos ārsts Jums var nozīmēt Tigecycline Accord kopā ar citiem antibiotiskiem līdzekļiem.
- Ārsts rūpīgi Jūs uzraudzīs, vai neattīstās citas bakteriālas infekcijas. Ja Jums attīstīsies cita bakteriāla infekcija, ārsts var izrakstīt citu antibiotisku līdzekli šīs specifiskās infekcijas ārstēšanai.
- Kamēr antibiotiskie līdzekļi, arī Tigecycline Accord, cīnās ar noteiktām baktērijām, citas baktērijas un sēnītes var turpināt augt. To sauc par pastiprinātu augšanu. Ārsts uzraudzīs, vai nerodas iespējamās infekcijas un vajadzības gadījumā ārstēs Jūs.

#### **Bērni**

Tigecycline Accord nelieto bērniem līdz 8 gadu vecumam, jo trūkst datu par tā drošumu un efektivitāti šajā vecuma grupā, kā arī tas var izraisīt paliekošus zobu bojājumus, tādus kā jauno zobu iekrāsošanos.

#### **Citas zāles un Tigecycline Accord**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Tigecycline Accord var pagarināt noteiktu testu ilgumu, ar kuriem mēra asins sarecēšanas spēju. Ir svarīgi, lai Jūs pateiktu ārstam, vai lietojat zāles pret pastiprinātu asins recēšanu (tiek sauktas par antikoagulantiem). Tādā gadījumā ārsts Jūs rūpīgi novēros.

Tigecycline Accord var samazināt kontracepcijas tablešu (pretapaugļošanās tablešu) efektivitāti. Jautājiet ārstam par papildu kontracepcijas metodes nepieciešamību Tigecycline Accord saņemšanas laikā.

Tigecycline Accord var pastiprināt zāļu iedarbību, kuras lieto imūnsistēmas nomākšanai (piemēram, takrolims vai ciklosporīns). Ja Jūs lietojat šīs zāles, ir svarīgi to pateikt savam ārstam, lai Jūs varētu rūpīgi novērot.

#### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Tigecycline Accord var kaitēt auglim. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Tigecycline Accord saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai Tigecycline Accord nokļūst mātes pienā cilvēkiem. Pirms bērna barošanas ar krūti lūdziet padomu ārstam.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tigecycline Accord var izraisīt blakusparādības, piemēram, reiboni. Tas var pasliktināt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Tygacil satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot Tigecycline Accord**

Tigecycline Accord Jums ievadīs ārsts vai medmāsa.

Ieteicamā sākotnējā deva pieaugušajiem ir 100 mg, pēc tam 50 mg ik pēc 12 stundām. Šo devu ievada intravenozi (tieši Jūsu asinsritē) 30 līdz 60 minūšu laikā.

Ieteicamā deva bērniem vecumā no 8 līdz <12 gadiem ir 1,2 mg/kg ik pēc 12 stundām, ievadot intravenozi, līdz maksimālajai devai 50 mg ik pēc 12 stundām.

Ieteicamā deva pusaudžiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem ir 50 mg ik pēc 12 stundām.

Ārstēšanas kurss parasti ilgst no 5 līdz 14 dienām. Ārsts izlems, cik ilga ārstēšana Jums nepieciešama.

### **Ja esat saņēmis vairāk Tigecycline Accord nekā noteikts**

Ja domājat, ka Jums varētu būt ievadīts pārāk daudz Tigecycline Accord, nekavējoties izstāstiet to ārstam vai medmāsai.

### **Ja Jums Tigecycline Accord deva nav ievadīta**

Ja domājat, ka kāda deva ir izlaista, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot lielāko daļu antibiotisko līdzekļu, arī Tigecycline Accord, var attīstīties pseidomembranozais kolīts. Tas izpaužas kā nepārejoša smaga vai asiņaina caureja ar sāpēm vēderā vai drudzi, kas liecina par smagu zarnu iekaisumu, kas var rasties ārstēšanas laikā vai pēc tās.

Ļoti biežas blakusparādības ir (var ietekmēt vairāk nekā 1 cilvēku no 10)

- Slikta dūša, vemšana, caureja.

Biežas blakusparādības ir (var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)

- Abscesi (strutu uzkrājumi), infekcijas
- Pazemināta asins recēšanas spēja laboratoriskos rādītājos
- Reibonis
- Vēnu kairinājums no injekcijas, tai skaitā sāpes, iekaisums, pietūkums un sarecēšana
- Sāpes vēderā, dispepsija (sāpes kuņģī un gremošanas traucējumi), anoreksija (ēstgribas trūkums)
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, hiperbilirubinēmija (žults pigmenta pārmērīgs daudzums asinīs)
- Ādas nieze (kņudēšana), izsitumi
- Slikta vai lēna brūču dzīšana
- Galvassāpes
- Paaugstināts amilāzes (siekalu dziedzeros un aizkuņģa dziedzerī sastopams enzīms) līmenis, paaugstināts atlieku slāpekļa līmenis asinīs
- Pneimonija

- Zems cukura līmenis asinīs
- Sepsē (smaga infekcija organismā un asinsritē)/ septisks šoks (nopietns medicīniskais stāvoklis, kas var izraisīt daudzu orgānu mazspēju, un sepses rezultātā var iestāties nāve)
- Reakcija injekcijas vietā (sāpes, apsārtums, iekaisums)
- Zems proteīnu līmenis asinīs

Retākas blakusparādības ir (var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 100)

- Akūts pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas var radīt stipras sāpes vēderā, sliktu dūšu un vemšanu)
- Dzelte (dzeltena ādas krāsa), aknu iekaisums
- Zems trombocītu skaits asinīs, kas var izraisīt pastiprinātu asiņošanu un zilumu vai hematomu rašanos.

Retas blakusparādības ir (var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000)

- Zems fibrinogēna līmenis asinīs (proteīns, kas iesaistīts asins recēšanas procesā)

Nezināma biežuma blakusparādības ir (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Anafilakse/anafilaktiskas reakcijas (var būt diapazonā no vieglām līdz smagām, ietverot pēkšņas ģeneralizētas alerģiskas reakcijas, kas var novest pie dzīvību apdraudoša šoka, piemēram, apgrūtinātas elpošanas, asinsspiediena pazemināšanās, pulsa paātrināšanās)
- Aknu mazspēja
- Izsitumi uz ādas, kas var izraisīt nopietnas čūlas un izteiktu ādas lobīšanos (Stīvensa - Džonsona sindroms)

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Tigecycline Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

### Uzglabāšana pēc sagatavošanas

Sagatavotais šķīdums: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 6 stundas 20-25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par iepriekšminēto ķīmiskās un fizikālās stabilitātes laiku.

Atšķaidītais šķīdums: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot 20-25 °C temperatūrā un 48 stundas, uzglabājot 2-8 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par iepriekšminēto ķīmiskās un fizikālās stabilitātes laiku.

Tigecycline Accord šķīdumam pēc pagatavošanas jābūt no dzeltenas līdz oranžai krāsai; ja tas tā nav, šķīdums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Tigecycline Accord satur

Aktīvā viela ir tigeciklīns. Katrs flakons satur 50 mg tigeciklīna.

Citas sastāvdaļas ir maltozes monohidrāts, sāļsskābe un nātrijs hidroksīds.

### Tigecycline Accord ārējais izskats un iepakojums

Tigecycline Accord tiek piegādāts flakonā kā pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, un pirms atšķaidīšanas tas izskatās kā oranžs pulveris vai presēta masa. Šos flakonus slimnīcām piegādā iepakojumos ar vienu flakonu vai ar desmit flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pulveris flakonā jāsamaisa ar nelielu šķīduma daudzumu. Flakons viegli jāgroza, līdz zāles izšķīst. Pēc tam šķīdums no flakona nekavējoties jāpaņem un jāpievieno pie 100 ml šķīduma intravenozajā infūziju maisīnā vai citā piemērotā infūzijas traukā slimnīcā.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

#### Ražotāji:

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

### Norādījumi par lietošanu un rikošanos (skatīt arī šīs lietošanas instrukcijas 3. punktu **Kā lietot Tigecycline Accord**)

Pulveris jāizšķīdina 5,3 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, dekstrozes 50 mg/ml (5 %) šķīduma injekcijām vai Ringera laktāta šķīduma injekcijām, lai iegūtu 10 mg/ml tigeciklīna koncentrāciju. Flakons lēnām jāgroza, līdz aktīvā viela izšķīst. Pēc tam nekavējoties no flakona jāpaņem 5 ml pagatavotā šķīduma un jāievada 100 ml intravenozajā infūzijā maisīnā vai citā piemērotā infūzijas traukā (piemēram, stikla pudelē).

100 mg devai izšķīdiniet divu flakonu saturu 100 ml šķīduma intravenozajā infūzijā maisīnā vai citā piemērotā infūzijas traukā (piemēram, stikla pudelē).

Piezīme: flakonā ir par 6 % virspildījums. Tādējādi 5 ml pagatavotā šķīduma atbilst 50 mg aktīvās vielas. Pagatavotajam šķīdumam jābūt dzeltenā līdz oranžā krāsā; ja tas tā nav, šķīdums jālikvidē. Parenterālām zālēm pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda daļiņas un krāsas maiņa (piemēram, zaļa vai melna).

Tigeciklīnu jāievada intravenozi caur speciālu sistēmu vai caur Y-vietu. Ja vienu un to pašu intravenozo sistēmu izmanto secīgai vairāku aktīvo vielu infūzijai, pirms un pēc tigeciklīna infūzijas tā jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai dekstrozes 50 mg/ml (5 %) šķīdumu injekcijām. Injekcija jāizdara ar infūzijas šķīdumu, kas sader ar tigeciklīnu un visām citām zālēm, ko ievada caur šo kopējo sistēmu.

Saderīgie intravenozie šķīdumi ir; nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām, dekstrozes 50 mg/ml (5 %) šķīdums injekcijām un Ringera laktāta šķīdums injekcijām.

Ievadot caur Y-vietu, pierādīta 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām izšķīdināta tigeciklīna saderība ar šādām zālēm vai šķīdinātājiem: amikacīnu, dobutamīnu, dopamīna hidrohlorīdu, gentamicīnu, haloperidolu, Ringera laktāta šķīdumu, lidokaīna hidrohlorīdu, metoklopramīdu, morfīnu, norepinefrīnu, piperacilīnu/tazobaktāmu (EDTA gatavā forma), kālija hlorīdu, propofolu, ranitidīna hidrohlorīdu, teofilīnu un tobramicīnu.

Tigecycline Accord nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, par kurām saderības dati nav pieejami.

Sagatavotais šķīdums: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 6 stundas 20-25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par iepriekšminēto ķīmiskās un fizikālās stabilitātes laiku.

Atšķaidītais šķīdums: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot 20-25 °C temperatūrā un 48 stundas, uzglabājot 2-8 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par iepriekšminēto ķīmiskās un fizikālās stabilitātes laiku.

Tikai vienreizējai lietošanai. Jebkurš neizlietotais šķīduma daudzums jāiznīcina.