

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tigecycline Panpharma 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg tigesykliiniä.  
Käyttökuntoon saatettuna 1 ml sisältää 10 mg tigesykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.  
Keltainen tai oranssi kuiva-aine.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tigecycline Panpharma on tarkoitettu aikuisille ja 8-vuotiaille tai sitä vanhemmille lapsille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot, poissuljettuna diabetekseen liittyvät jalkainfektiot (ks. kohta 4.4)
- komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot.

Tigecycline Panpharma -valmistetta tulee käyttää ainoastaan tilanteissa, joissa ei ole muita sopivia vaihtoehtoisia antibiootteja (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Viralliset suositukset asianmukaisesta mikrobilääkkeiden käytöstä tulee ottaa huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Aikuisille suositeltu aloitusannos on 100 mg, jonka jälkeen 50 mg joka 12. tunti 5–14 vuorokauden ajan.

Hoidon keston tulee perustua infektion vaikeusasteeseen ja sijaintiin sekä potilaan kliiniseen vasteeseen.

##### *Lapset ja nuoret (8–17-vuotiaat)*

Tigesykliiniä käytetään vain 8-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoitoon infektiosairauksien hoitoon asianmukaisesti perehtyneen lääkärin konsultoinnin jälkeen.

8- – < 12-vuotiaat lapset: 1,2 mg/kg tigesykliiniä laskimoon 12 tunnin välein. Maksimiannos on 50 mg 12 tunnin välein 5–14 päivän ajan.

12- – < 18-vuotiaat nuoret: 50 mg tigesykliiniä 12 tunnin välein 5–14 päivän ajan.

### *Iäkkäät*

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A ja Child–Pugh B).

Potilailla (myös pediatriisilla potilailla), joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C), tigesykliiniannos pienennetään puoleen (50 %). Aikuisten annosta pienennetään siten, että 100 mg:n latausannoksen jälkeen annetaan 25 mg joka 12. tunti. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) sairastavien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja seurata tarkasti hoitovastetta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoitoa saavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriiset potilaat*

Tigesykliinin turvallisuutta ja tehoa alle 8 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tigecycline Panpharma -valmistetta ei pidä käyttää alle 8-vuotiaille lapsille hampaiden värjäytymisen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### Antotapa

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Tigesykliini annetaan vain 30–60 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Pediatriisille potilailla tigesykliini annetaan mieluiten 60 minuutin kestoisena infuusiona (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, jotka ovat yliherkkiä tetrasykliiniryhmän antibiooteille, saattavat olla yliherkkiä tigesykliinille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tigesykliinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu lukumääräisesti korkeampi kuolleisuus vertailuhoitoon verrattuna, mikä todettiin kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita, komplisoituneita intra-abdominaalisia infektioita, diabetekseen liittyviä jalkainfektioita, sairaalasyntyistä keuhkokuumetta, sekä resistentteihin patogeeneihin liittyvissä tutkimuksissa. Näiden löydösten syyt jäivät tuntemattomiksi, mutta tigesykliinin heikompaan tehoa ja turvallisuutta verrattuna tutkimuksessa käytettyihin vertailuhoitoihin, ei voida poissulkea.

### Superinfektio

Komplisoitunutta intra-abdominaalista infektiota sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa leikkaushaavan huonontunut paraneminen on liittynyt superinfektioon. Jos potilaan haava paranee huonosti, häntä tulee tarkkailla superinfektion havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Potilaille kehittyvät superinfektiot, varsinkin sairaalasyntyinen keuhkokuume, vaikuttavat liittyvän huonompaan hoitotulokseen. Potilaita tulee seurata tarkasti superinfektioiden kehittymisen varalta. Potilaalle, jolla todetaan tigesykliinihoidon aloittamisen jälkeen muu kuin komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio tai komplisoitunut intra-abdominaalinen infektio, tulee harkita sellaisen

vaihtoehtoisen bakteerilääkkeen aloittamista, jonka on osoitettu tehoavan kyseis(t)en infektion/infektioiden hoitoon.

### Anafylaksia

Tigesykliinin käytössä on raportoitu anafylaksiaa/anafylaktoidisia reaktioita (mahdollisesti hengenvaarallisia) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

### Maksan vajaatoiminta

Tigesykliinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu pääasiassa kolestaattistyyppisiä maksavauriotapauksia, myös joitakin kuolemaan johtaneita maksan vajaatoimintatapauksia. Vaikka tigesykliinihoitoa saaneella potilaalla saattaa olla maksan vajaatoimintaa perussairauden tai samanaikaisesti käytettävien muiden lääkevalmisteiden vuoksi, tigesykliinin mahdollinen osuus pitää huomioida (ks. kohta 4.8).

### Tetrasykliiniryhmän antibiootit

Glyssyylisykliiniryhmän antibiootit ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin tetrasykliiniryhmän antibiootit. Tigesykliinillä saattaa olla samankaltaisia haittavaikutuksia kuin tetrasykliiniryhmän antibiooteilla. Tällaisia voivat olla valoherkkyys, aivojen pseudotuumori (pseudotumor cerebri), haimatulehdus ja metaboliset muutokset (ureatypen lisääntyminen veressä, atsotemia, asidoosi ja hyperfosfatemia) (ks. kohta 4.8).

### Haimatulehdus

Tigesykliinihoidon yhteydessä on esiintynyt akuuttia haimatulehdusta, joka voi olla vakavaa (yleisyys: melko harvinainen, ks. kohta 4.8). Akuutin haimatulehduksen diagnosointia pitää harkita, jos tigesykliiniä saavalle potilaalle kehittyy siihen viittaavia kliinisiä oireita, löydöksiä tai laboratorio-poikkeavuuksia. Valtaosa raportoiduista tapauksista kehittyi vähintään viikon hoidon jälkeen ja esiintyi potilailla, joilla ei ollut tiedossa haimatulehduksen riskitekijöitä. Tigesykliinihoidon lopettamisen jälkeen potilaat tavallisesti paranevat. Tigesykliinin käytön lopettamista tulee harkita niissä tapauksissa, joissa haimatulehduksen epäillä kehittyneen hoidon aikana.

### Koagulopatia

Tigesykliini saattaa pidentää sekä protrombiiniaikaa (PT) että aktivoitua partiaalista tromboplastiniaikaa (APTT). Tigesykliinin käytössä on lisäksi raportoitu hypofibrinogenemiaa. Sen vuoksi veren hyytymisparametreja, kuten protrombiiniaikaa ja muita kyseeseen tulevia veren hyytymistä mittaavia arvoja, mukaan lukien veren fibrinogeenipitoisuutta, pitää seurata ennen tigesykliinihoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana. Vakavasti sairaiden ja antikoagulantteja käyttävien potilaiden hoidossa suositellaan erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

### Perussairaudet

Tigesykliinin käytöstä potilaille, joilla on vaikeita perussairauksia, on rajoitetusti kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat komplisoituneita iho- ja pehmytkudosisinfektioita, tyypillisin infektio tigesykliinihoitoa saaneilla potilailla oli selluliitti (58,6 %) ja seuraavaksi suuret märkäpesäkkeet (24,9 %). Tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli vaikea perussairaus, kuten heikentynyt immuunivaste, painehaavainfektio, eikä potilaita, joilla oli yli 14 vuorokauden hoitoa vaativia infektioita (esim. nekrotisoiva faskiitti). Tutkimuksiin otettiin mukaan rajoitettu määrä potilaita, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia, kuten diabetes (25,8 %), perifeerinen verisuonisairaus (10,4 %), suonensisäisten pähteiden väärinkäyttöä (4,0 %) tai HIV-infektio (1,2 %). Myös niiden potilaiden hoidosta, joilla oli samanaikainen bakteremia (3,4 %), on vähän kokemusta. Näitä potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Potilaita, joilla oli diabetekseen

liittyvä jalkainfektiö, tutkittiin laajassa tutkimuksessa. Tutkimustulokset osoittivat vertailuvalmisteen olevan tigesykliiniä tehokkaampi, joten tigesykliiniä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.1).

Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat komplisoituneita intra-abdominaalisia infektioita, tigesykliinihoitoa saaneilla potilailla yleisin infektiö oli komplisoitunut appendisiitti (50,3 %); muita harvemmin raportoituja diagnooseja olivat komplisoitunut sappirakkotulehdus (9,6 %), suolen perforaatio (9,6 %), intra-abdominaalinen absessi (8,7 %), mahalaukun tai pohjukaissuolen haavauman perforaatio (8,3 %), vatsakalvotulehdus (6,2 %) ja komplisoitunut divertikuliitti (6,0 %). Näistä potilaista 77,8 %:lla oli kirurgisesti todettavissa oleva vatsakalvotulehdus. Tutkimuksissa oli mukana pieni joukko potilaita, joilla oli vaikeita perussairauksia, kuten heikentynyt immuunivaste tai joiden APACHE II -pisteet olivat > 15 (3,3 %), tai potilaita, joilla oli useita kirurgisesti todettavissa olevia intra-abdominaalisia absesseja (11,4 %). Myös niiden potilaiden hoidosta, joilla oli samanaikaisesti bakteremia (5,6 %), on vähän kokemusta. Näitä potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta.

Käytettäessä tigesykliiniä vaikeasti sairaille potilaille, joilla on kliinisesti ilmeisestä suolen perforaatiosta aiheutunut komplisoitunut intra-abdominaalinen infektiö, tai potilaille, joilla on uhkaava sepsis tai septinen sokki, pitää harkita tigesykliinin yhdistämistä bakteerilääkitykseen (ks. kohta 4.8).

Sappistaasin vaikutusta tigesykliinin farmakokinetiikkaan ei ole asianmukaisesti varmistettu. Tigesykliinistä erittyy kaikkiaan noin 50 % sapen kautta. Tämän vuoksi potilaita, joilla on kolestaasi, tulee seurata tarkasti.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä. Sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Sen vuoksi tämä diagnoosi on tärkeää ottaa huomioon potilailla, joilla on ripulia minkä tahansa bakteerilääkityksen aikana tai jälkeen (ks. kohta 4.8).

Tigesykliinin käytön yhteydessä voi esiintyä lääkkeelle epäherkkien organismien, kuten sienten, lisääntyntä kasvua. Potilaita tulee seurata tarkasti hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Tutkimuksissa, joissa tigesykliiniä annettiin rotille, on todettu luuston värimuutoksia. Tigesykliini on voitu yhdistää kehitymässä olevien hampaiden pysyviin värimuutoksiin (ks. kohta 4.8).

### Pediatriset potilaat

Tigesykliinin käytöstä 8-vuotiaiden ja sitä vanhempien pediatristen potilaiden infektioiden hoitoon on hyvin vähän kliinistä kokemusta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Siksi käyttö lapsille tulee rajoittaa niihin kliinisiin tilanteisiin, joissa ei ole vaihtoehtoisia bakteerilääkkeitä.

Pahoinvointi ja oksentelu ovat lapsilla ja nuorilla hyvin yleisiä hättävaihtokäytöksiä (ks. kohta 4.8). Elimistön mahdolliseen kuivumiseen on kiinnitettävä huomiota. Tigesykliini suositellaan antamaan pediatrisille potilaille 60 minuuttia kestäväna infuusiona.

Lapsilla, kuten myös aikuisilla, on raportoitu yleisesti vatsakipua. Vatsakipu saattaa olla merkki haimatulehduksesta. Jos potilaalle kehittyy haimatulehdus, tigesykliinihoito on keskeytettävä.

Maksan toimintakokeet, koagulaatioparametrit ja hematologiset parametrit sekä amylaasi- ja lipaasiarvot on tarkistettava ennen tigesykliinihoidon aloittamista, ja niitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Tigecycline Panpharma -valmistetta ei pidä käyttää alle 8-vuotiaille lapsille, koska tätä ikäryhmää koskevia tietoja turvallisuudesta ja tehosta ei ole ja koska tigesykliinin käyttöön saattaa liittyä hampaiden pysyvää värjäytymistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Tietoja apuaineesta

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Varfariinin (25 mg kerta-annos) ja tigesykliinin samanaikainen anto terveille aikuisille vähensi R-varfariinin puhdistumaa 40 % ja S-varfariinin puhdistumaa 23 %. AUC suureni vastaavasti 68 % ja 29 %. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei ole vielä selvitetty. Saatavissa olevat tiedot eivät viittaa siihen, että tämä yhteisvaikutus aiheuttaisi merkittäviä INR-muutoksia. Koska tigesykliini saattaa pidentää sekä protrombiiniaikaa (PT) että aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT), oleellisia hyytymiskokeita pitää kuitenkin seurata tarkasti, kun tigesykliiniä annetaan samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa (ks. kohta 4.4). Varfariini ei vaikuttanut tigesykliinin farmakokinetiikkaan.

Tigesykliini ei metaboloidu laajasti. Tästä syystä CYP450-isoformeja estävät tai indusoivat vaikuttavat aineet eivät oletettavasti vaikuta tigesykliinin puhdistumaan. Tigesykliini ei ole *in vitro* CYP450-entsyymien kilpaileva estäjä eikä irreversibeli estäjä (ks. kohta 5.2).

Suositteluna annoksina käytettynä tigesykliini ei vaikuttanut terveillä aikuisilla digoksiinin (0,5 mg aloitusannos, jonka jälkeen 0,25 mg päivittäin) imeytymisnopeuteen tai -määrään eikä puhdistumaan. Digoksiini ei vaikuttanut tigesykliinin farmakokineettiseen profiiliin. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa tigesykliiniä yhdessä digoksiinin kanssa.

Tigesykliinin ja muiden yleisesti käytettyjen antibioottiryhmien välillä ei *in vitro* -tutkimuksissa havaittu antagonismia.

Antibioottien ja ehkäisytablettien samanaikainen käyttö voi heikentää ehkäisytablettien tehoa.

Tigesykliinin ja kalsineuriinin estäjien, kuten takrolimuusin tai siklosporiinin, samanaikainen käyttö voi suurentaa kalsineuriinin estäjien pienintä pitoisuutta seerumissa. Kalsineuriinin estäjien pitoisuutta seerumissa pitää siksi seurata tigesykliinihoidon aikana lääketoksisuuden välttämiseksi.

*In vitro* -tutkimuksen perusteella tigesykliini on P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinin estäjien (esim. ketokonatsolin tai siklosporiinin) tai P-glykoproteiinin induktoreiden (esim. rifampisiinin) samanaikainen anto voi vaikuttaa tigesykliinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Tigesykliinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Kuten muut tetrasykliiniryhmän antibiootit, myös tigesykliini saattaa aiheuttaa pysyviä hammasvaurioita (väri- ja hammaskiillemuutoksia) sekä hidastaa sikiön luunmuodostusta, jos sikiö altistuu kohdussa lääkkeelle toisen raskauspuoliskon aikana. Tämä koskee myös alle 8-vuotiaita lapsia, koska tigesykliini rikastuu kudoksiin, joissa kalsiumin aineenvaihdunta on voimakasta ja joissa muodostuu kalsiumkelaattikomplekseja (ks. kohta 4.4). Tigesykliiniä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole välttämätöntä äidin kliinisen tilan vuoksi.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tigesykliini tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tigesykliinin tai sen metaboliittien erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida

sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetyks vai pidättäydytäänkö tigesykliinihoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Tigesykliinin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Tigesykliinillä tehdyt prekliiniset rottakokeet eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen. Naarasrotilla ei todettu yhdisteeseen liittyviä vaikutuksia munasarjoihin tai kiimakiertoon, kun altistus oli AUC:n perusteella korkeintaan 4,7-kertainen ihmisille käytettävään vuorokausiannokseen nähden (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Huimausta voi esiintyä, mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita ja intra-abdominaalisia infektioita koskeneissa faasin 3 ja 4 kliinisissä tutkimuksissa tigesykliinillä hoidettuja potilaita oli yhteensä 2 393.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät lääkevalmisteeseen liittyneet hoidonajaiset haittavaikutukset olivat ohimenevä pahoinvointi (21 %) ja oksentelu (13 %), jotka ilmaantuivat yleensä hoidon alkuvaiheessa (1.–2. hoitopäivänä) ja olivat tavallisesti vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Tigesykliinin käytön yhteydessä, mukaan lukien kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen, raportoidut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa:

#### Haittavaikutustaulukko

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
Infektiot		sepsis/septinen sokki, keuhkokuume, märkäpesäke, infektiot			
Veri ja imukudos		pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiini-aika (APTT), pidentynyt protrombiini-aika (PT)	trombo-sytopenia, suurentunut INR-arvo (International Normalised Ratio)	hypo-fibrinogenemia	
Immuuni-järjestelmä					anafylaksia/ anafylaktoidiset reaktiot* (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		hypoglykemia, hypoproteinemia			
Hermosto		huimaus			
Verisuonisto		flebiitti	tromboflebiitti		

Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, oksentelu, ripuli	vatsakipu, dyspepsia, ruokahaluttomuus	akuutti haimatulehdus (ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi		kohonnut seerumin aspartaattiaminotransferaasi-pitoisuus (ASAT) sekä kohonnut seerumin alaniniaminotransferaasi-pitoisuus (ALAT), hyperbilirubinemia	ikterus, maksavaurio (useimmiten kolestaattinen)		maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudus		kutina, ihottuma			vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		haavan huonontunut paraneminen, pistoskohdan reaktio, päänsärky	pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan turvotus tai pistoskohdan flebiitti		
Tutkimukset		kohonnut seerumin amylaasi-pitoisuus, suurentunut veren ureatyyppi-pitoisuus			
**Haittavaikutus todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen					

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Antibioottien luokkavaikutukset*

Pseudomembranoottinen koliitti, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan (ks. kohta 4.4).

Epäherkkien organismien, kuten sienten, liikakasvu (ks. kohta 4.4).

#### *Tetrasykliinien luokkavaikutukset*

Glyssyylisykliiniryhmän antibiootit ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin tetrasykliiniryhmän antibiootit. Tetrasykliiniryhmän haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi valoherkkyys, aivojen pseudotuumori (pseudotumor cerebri), haimatulehdus ja metaboliset muutokset (suurentunut ureatyyppipitoisuus veressä, atsoemia, asidoosi ja hyperfosfatemia) (ks. kohta 4.4).

Tigesykliiniin voi liittyä kehitymässä olevien hampaiden pysyviä värimuutoksia (ks. kohta 4.4).

Komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita ja intra-abdominaalisia infektioita koskeneissa faasin 3 ja 4 kliinisissä tutkimuksissa infektioihin liittyneitä vakavia haittavaikutuksia raportoitiin

yleisemmin tigesykliinihoitoa saaneilla tutkittavilla (7,1 %) kuin vertailuvalmisteita saaneilla potilailla (5,3 %).

Merkittäviä eroja havaittiin sepsiksen / septisen sokin esiintyvyydessä tigesykliiniryhmässä (2,2 %) verrattuna vertailuvalmisteisiin (1,1 %).

Poikkeavia ASAT- ja ALAT-arvoja raportoitiin tigesykliinillä hoidetuilla potilailla yleisemmin hoidon jälkeen, kun taas vertailuryhmässä ne esiintyivät useammin hoidon aikana.

Komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita ja intra-abdominaalisia infektioita koskeneissa faasin 3 ja 4 tutkimuksissa tigesykliiniä saaneista potilaista kuoli 2,4 % (54/2216) ja vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista 1,7 % (37/2206).

### Pediatriset potilaat

Kahdesta farmakokineettisestä tutkimuksesta saatavissa olevat turvallisuutta koskevat tiedot olivat hyvin suppeita (ks. kohta 5.2). Näissä tutkimuksissa ei havaittu uusia tai odottamattomia tigesykliiniin liittyviä turvallisuutta koskeneita huolenaiheita.

Avoimessa, suurenevia kerta-annoksia koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa selvitettiin tigesykliinin turvallisuutta 25:llä iältään 8–16-vuotiaalla lapsella, jotka olivat hiljattain parantuneet infektioista. Näillä 25 tutkittavalla tigesykliinin haittavaikutusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen aikuisilla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tigesykliinin turvallisuutta tutkittiin myös avoimessa, useita suurenevia annoksia koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 58:lla iältään 8–11-vuotiaalla lapsella, joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio (n = 15), komplisoitunut intra-abdominaalinen infektio (n = 24) tai avohoitosyntyinen keuhkokuume (n = 19). Näillä 58 tutkittavalla tigesykliinin haittavaikutusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen aikuisilla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa, lukuun ottamatta pahoinvointia (48,3 %), oksentelua (46,6 %) ja kohonnutta seerumin lipaasipitoisuutta (6,9 %), jotka olivat lapsilla huomattavasti yleisempiä kuin aikuisilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Tigesykliinin yliannostuksesta ei ole spesifistä tietoa. Terveiden vapaaehtoisten laskimoon 60 minuutin aikana annettu 300 mg:n kerta-annos lisäsi pahoinvointia ja oksentelun ilmaantuvuutta. Tigesykliini ei poistu merkittävässä määrin hemodialyysillä.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, tetrasykliinit  
ATC-koodi: J01AA12

#### Vaikutusmekanismi

Tigesykliini on glysyylisykliiniantibiootti, ja se estää valkuaisaineiden translaation bakteereissa sitoutumalla ribosomin 30S-alayksikköön ja estämällä aminoasyli-tRNA-molekyylien pääsyn ribosomin A-paikkaan. Tämä estää aminohappojäämien liittämisen piteneviin peptidiketjuihin.

Tigesykliini katsotaan yleisesti bakteriostaattiseksi. Tigesykliiniä käytettäessä nelinkertaisella MIC-arvolla (minimum inhibitory concentration) havaittiin pesäkkeiden lukumäärässä 2 log:n vähenemä *Enterococcus* spp:ta, *Staphylococcus aureus*ta ja *Escherichia colia* vastaan.

#### Resistenssimekanismi

Tigesykliini kykenee välttämään bakteerien kahta tetrasykliinin pääresistenssimekanismia, muutoksia ribosomin sitoutumiskohtassa ja effluksipumppua. *Enterobacterales*-bakteereissa on havaittu tigesykliinin ja minosykliiniresistenttien isolaattien välistä ristiresistenssiä monilääkeresistenttien effluksipumppujen vuoksi. Tigesykliinin ja useimpien antibioottiryhmien välillä ei ole vaikutuskohtaan perustuvaa ristiresistenssiä.

Tigesykliini ei kykene välttämään *Proteaeae*-suvun ja *Pseudomonas aeruginosan* kromosomaalisesti koodattua monilääkeresistenssieffluksipumppua. *Proteaeae*-suvun patogeeneit (*Proteus* spp., *Providencia* spp. ja *Morganella* spp.) ovat yleensä vähemmän herkkiä tigesykliinille kuin muut *Enterobacterales*-bakteerit. Vähentynyt herkkyys molemmissa ryhmissä liittyy epäspesifisen AcrAB-monilääkeresistenssieffluksipumpun yliekspressioon. *Acinetobacter baumannii*n vähentynyt herkkyys liittyy AdeABC-effluksipumpun yliekspressioon.

#### Raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) hyväksymät MIC-raja-arvot (minimum inhibitory breakpoints) ovat seuraavat:

EUCAST-raja-arvot			
Patogeeni		Pienimmän bakteerien kasvun estävän lääkeainepitoisuuden (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) raja-arvo (mg/l)	
		≤ S (Susceptible = herkkä)	> R (Resistant = resistentti)
Lajeihin liittyvät raja-arvot	<i>Escherichia coli</i> ja <i>Citrobacter koseri</i>	0,5 <sup>1,2</sup>	0,5 <sup>1,2</sup>
	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>
	<i>Enterococcus faecium</i>	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>
	<i>Staphylococcus spp</i>	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>
	Streptokokkiryhvät A, B, C ja G	0,125 <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>
Farmakokineettiset-farmakodynaamiset (lajeihin liittymättömät) raja-arvot		0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tigesykliinin MIC-määrittelyssä mikrodiluutioon käytettävä liemi on valmistettava käyttöpäivänä.

<sup>2</sup> Tigesykliinin aktiivisuus muita *Enterobacterales*-bakteereja vastaan vaihtelee riittämättömästi *Proteus* spp:lla, *Morganella morgani*lla ja *Providencia* spp:lla vaihtelevaan muilla lajeilla. Lisätietoja on osoitteessa <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>.

Anaerobisten bakteereiden osalta on kliinistä näyttöä tehosta usean mikrobin aiheuttamien intra-abdominaalisten infektioiden hoidossa, mutta ei korrelaatiosta MIC-arvojen, farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen ja kliinisten hoitotulosten välillä. Tästä syystä herkkyysraja-arvoa ei ole annettu. On syytä huomioida, että *Bacteroides*- ja *Clostridium*-sukujen organismien MIC-jakaumat ovat laajat ja saattavat sisältää tigesykliinipitoisuuden 2 mg/l ylittäviä arvoja.

Tigesykliinin kliinisestä tehosta enterokokkeja vastaan on vähän näyttöä. Kliinisissä tutkimuksissa tigesykliinillä on osoitettu vaste usean mikrobin aiheuttamien intra-abdominaalisten infektioiden hoidossa.

## Herkkyys

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella eri mikrobilajeilla maantieteellisesti ja ajallisesti. Paikallinen tieto resistenssilanteesta on suotavaa etenkin vaikeita infektiota hoidettaessa. Asiantuntijan neuvoja pitää tarvittaessa pyytää niissä tapauksissa, joissa paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että valmisteen käyttö ainakin jonkin tyyppisissä infektioissa on kyseenalainen.

<b>Patogeeni</b>
<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<u>Gram-positiiviset aerobit</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> -ryhmä* (sisältää seuraavat: <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> ja <i>S. constellatus</i> ) <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit
<u>Gram-negatiiviset aerobit</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Anaerobit</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
<b>Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma</b>
<u>Gram-negatiiviset aerobit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> group†
<b>Luonnostaan resistentit organismit</b>
<u>Gram-negatiiviset aerobit</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\* lajit, joita vastaan aktiivisuus on osoitettu tyydyttävästi kliinisissä tutkimuksissa.

† katso edellä kohta 5.1, *Raja-arvot*.

### Sydämen sähköfysiologia

Tigesykliinin 50 mg:n tai 200 mg:n kerta-annoksella laskimoon ei ollut merkittävää vaikutusta QTc-aikaan satunnaistetussa, lumelääkkeellä ja aktiivisella vertailulääkkeellä kontrolloidussa, nelihaarisessa, vaihtovuoroisessa, perusteellisessa QTc-tutkimuksessa, johon osallistui 46 tervettä tutkittavaa.

### Pediatriset potilaat

Avoimessa suurenevia useita annoksia koskeneessa tutkimuksessa tigesykliiniä (0,75, 1 tai 1,25 mg/kg) annettiin 39 lapselle, jotka olivat iältään 8–11-vuotiaita ja joilla oli komplisoitunut intra-abdominaalinen infektio tai komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Kaikki potilaat saivat tigesykliiniä laskimoon vähintään kolmen (3) ja enintään 14 peräkkäisen päivän ajan. Neljänestä päivästä alkaen hoito oli mahdollista vaihtaa suun kautta annettavaan antibioottiin.

Kliinistä paranemista arvioitiin 10–21 päivän kuluttua viimeisen hoitoannoksen antamisesta. Seuraavassa taulukossa on yhteenveto modifioidun hoitoaikeen mukaisen (mITT) populaation tuloksiin perustuvasta kliinisestä vasteesta.

<b>Kliininen paraneminen, mITT-populaatio</b>			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Käyttöaihe	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Komplisoitunut intra-abdominaalinen infektio	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
Komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Kaiken kaikkiaan	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

Edellä mainittuja tehoa koskevia tietoja on tarkasteltava harkiten, koska tässä tutkimuksessa samanaikaiset antibiootit olivat sallittuja. Lisäksi on huomioitava potilaiden pieni määrä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Tigesykliini annetaan laskimoon, minkä vuoksi sen biologinen hyötyosuus on 100 %.

### Jakautuminen

Tigesykliinin sitoutuminen plasman proteiineihin *in vitro* on noin 71–89 % kliinisissä tutkimuksissa havaittuina pitoisuuksina (0,1–1,0 mikrog/ml). Eläimillä ja ihmisillä tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että tigesykliini jakautuu kudoksiin hyvin.

Rotilla, jotka saivat yhden tai useita annoksia <sup>14</sup>C-tigesykliiniä, radioaktiivisuus jakautui hyvin useimpiin kudoksiin, ja suurimmat kokonaisaltistukset havaittiin luuytimessä, sylkirauhasissa, kilpirauhasessa, pernassa ja munuaisissa. Ihmisillä tigesykliinin vakaan tilan jakautumistilavuus oli keskimäärin 500–700 l (7–9 l/kg), mikä osoittaa, että tigesykliini jakautuu plasman tilavuutta suurempaan tilavuuteen ja konsentroituu kudoksiin.

Siitä ei ole tietoa, läpäiseekö tigesykliini ihmisen veri-aivoesteeseen.

Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa, joissa terapeuttisena annoksena käytettiin aluksi 100 mg:aa ja sen jälkeen 50 mg:aa joka 12. tunti, tigesykliinin vakaan tilan huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) seerumissa oli  $866 \pm 233$  ng/ml 30 minuutin infuusioiden yhteydessä ja  $634 \pm 97$  ng/ml 60 minuutin infuusioiden yhteydessä. Vakaan tilan  $AUC_{0-12h}$ -arvo oli  $2349 \pm 850$  ng•h/ml.

## Biotransformaatio

On arvioitu, että keskimäärin alle 20 % tigesykliinistä metaboloituu ennen erittymistä. Terveille miespuolisille vapaaehtoisille annettu <sup>14</sup>C-leimattu tigesykliini erittyi pääosin muuttumattomana virtsaan ja ulosteeseen, mutta myös glukuronidi- ja N-asetyyylimetaboliittina; lisäksi esiintyi myös tigesykliinin epimeeriä.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, ettei tigesykliini estä kilpailevasti seuraavien kuuden sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien välityksellä tapahtuvaa metaboliaa: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Sen lisäksi tigesykliinillä ei osoitettu NADPH-riippuvuutta CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A-entsyymien estossa, mikä viittaa siihen, ettei näihin CYP-entsyymeihin liittyvä esto ole mekanismiin perustuva.

## Eliminaatio

<sup>14</sup>C-leimatun tigesykliinin annon jälkeen ulosteissa ja virtsassa havaitun kokonaisradioaktiivisuuden perusteella 59 % annoksesta eliminoituu sapen ja ulosteen kautta ja 33 % erittyy virtsaan. Tigesykliinin ensisijainen eliminaatioreitti on erittyminen muuttumattomana tigesykliininä sapen kautta. Glukuronidaatio ja erittyminen munuaisten kautta muuttumattomana tigesykliininä ovat toissijaisia reittejä.

Laskimoon annetun infuusion jälkeen tigesykliinin kokonaispuhdistuma on 24 l/h. Munuaispuhdistuma on noin 13 % kokonaispuhdistumasta. Tigesykliini eliminoituu seerumista polyeksponentiaalisesti, ja terminaalisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo usean annoksen jälkeen on 42 tuntia, mutta suuria yksilöiden välisiä vaihtelevuuksia esiintyy.

*In vitro* -tutkimukset Caco-2-soluilla osoittavat, että tigesykliini ei estä digoksiinin aineenvaihdunnan kiertoa, mikä viittaa siihen, että tigesykliini ei ole P-glykoproteiinin estäjä. Tämä *in vitro* -tieto on yhdenmukainen *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksen havainnon kanssa, että tigesykliini ei vaikuttanut digoksiinin puhdistumaan (ks. kohta 4.5).

Tigesykliini on P-glykoproteiinin substraatti. Tämä on osoitettu *in vitro* -tutkimuksessa, jossa käytettiin P-glykoproteiinia yli-ilmentävää solulinjaa. P-glykoproteiinvälitteisen kuljetuksen mahdollista osuutta tigesykliinin jakautumiseen *in vivo* ei tunneta. P-glykoproteiinin estäjien (esim. ketokonatsolin tai siklosporiinin) tai P-glykoproteiinin induktoreiden (esim. rifampisiinin) samanaikainen anto voi vaikuttaa tigesykliinin farmakokinetiikkaan.

## E erityiset potilasryhmät

### *Maksan vajaatoiminta*

Tigesykliinin farmakokinetiikka kerta-annoksen jälkeen ei muuttunut potilailla, joilla oli lievää maksan vajaatoimintaa. Tigesykliinin systeeminen puhdistuma väheni kuitenkin 25 % ja tigesykliinin puoliintumisaika piteni 23 % potilailla, joilla oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B). Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) vähensi systeemistä puhdistumaa 55 % ja pidensi puoliintumisaikaa 43 % (ks. kohta 4.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tigesykliinin farmakokinetiikka kerta-annoksen jälkeen ei muuttunut potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, n = 6). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien AUC oli 30 % suurempi kuin tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

### *Iäkkäät*

Farmakokinetiikassa ei ole yleisesti havaittu eroja terveiden iäkkäiden ja terveiden nuorempien tutkittavien välillä (ks. kohta 4.2).

## Pediatriset potilaat

Tigesykliinin farmakokinetiikkaa tutkittiin kahdessa tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa mukana oli 8–16-vuotiaita lapsia (n = 24), jotka saivat tigesykliiniä kerta-annoksina (0,5, 1 tai 2 mg/kg, maksimiannos vastaavasti 50 mg, 100 mg tai 150 mg) laskimoon 30 minuutin aikana. Toinen tutkimus tehtiin 8–11-vuotiailla lapsilla, jotka saivat useita tigesykliiniannoksia (0,75, 1 tai 1,25 mg/kg enintään 50 mg:n maksimiannokseen saakka) 12 tunnin välein laskimoon 30 minuutin aikana. Näissä tutkimuksissa ei annettu latausannosta. Farmakokineettisten parametrien yhteenveto on seuraavassa taulukossa.

1 mg/kg:aan annosnormalisoitu (keskiarvo ± keskihajonta) tigesykliinin C <sub>max</sub> ja AUC lapsilla			
Ikä (vuosia)	N	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Kerta-annos			
8–11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12–16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Useita annoksia			
8–11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* kerta-annoksen AUC <sub>0-∞</sub> , useiden annosten AUC <sub>0-12h</sub>			

AUC<sub>0-12h</sub>:n tavoitearvo aikuisille suositellun 100 mg:n latausannoksen jälkeen ja 12 tunnin välein annettujen 50 mg:n annosten jälkeen oli noin 2500 ng•h/ml.

Kummankin tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä paino tunnistettiin tigesykliinin puhdistuman kovariaatiksi 8-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla. Jos 8 – < 12-vuotiaille lapsille annetaan 1,2 mg/kg tigesykliiniä 12 tunnin välein (maksimiannos 50 mg 12 tunnin välein) ja 12 – < 18-vuotiaille nuorille annetaan 50 mg tigesykliiniä 12 tunnin välein, tuloksena on todennäköisesti vastaava altistus kuin niillä aikuisilla, joita hoidetaan hyväksytyllä hoito-ohjelmalla.

Näissä tutkimuksissa useilla lapsilla havaittiin aikuispotilaita suurempia C<sub>max</sub>-arvoja. Tämän takia lapsia ja nuoria hoidettaessa on kiinnitettävä erityistä huomiota tigesykliinin infuusionopeuteen.

#### *Sukupuoli*

Tigesykliinin puhdistumassa ei ollut kliinisesti oleellisia eroja miesten ja naisten välillä. AUC oli naisilla arviolta 20 % korkeampi kuin miehillä.

#### *Etninen tausta*

Etninen tausta ei vaikuttanut tigesykliinin puhdistumaan.

#### *Paino*

Puhdistuma, painon suhteen normalisoitu puhdistuma ja AUC eivät eronneet merkittävästi eri painoisilla potilailla, mukaan lukien  $\geq 125$  kg:n painoisilla. AUC oli 24 % matalampi potilailla, joiden paino oli  $\geq 125$  kg. Tietoa ei ole potilaista, jotka painavat 140 kg tai enemmän.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa tigesykliiniä annettiin AUC:n perusteella ihmisen vuorokausiannokseen verrattuna 8-kertaisia (rotta) tai 10-kertaisia (koira) annoksia (AUC). Niissä havaittiin imukudoksen vähenemistä ja imusolmukkeiden, pernan ja kateenkorvan atrofiaa, erytrosyyttien, retikulosyyttien, leukosyyttien ja verihiutaleiden vähenemistä luuydinsuppression yhteydessä sekä maha-suolikanavan ja munuaisten haittavaikutuksia. Näiden muutosten osoitettiin korjautuvan kahden viikon kuluttua lääkkeen annon jälkeen.

Rotilla havaittiin luiden värimuutoksia, jotka eivät olleet korjautuneet kaksi viikkoa annon jälkeen.

Eläinkokeiden tulokset osoittavat, että tigesykliini läpäisee istukan ja että tigesykliiniä havaitaan sikiön kudoksissa. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa tigesykliinin on havaittu pienentäneen rottien ja kaniinien sikiöiden painoa (yhteydessä hidastuneeseen luunmuodostukseen). Tigesykliini ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Tigesykliini ei vaikuttanut rotilla paritteluun tai

hedelmällisyyteen, kun altistus oli AUC:n perusteella enimmillään 4,7-kertainen ihmisille käytettävään vuorokausiannokseen nähden. Naarasrotilla ei todettu yhdisteeseen liittyviä vaikutuksia munasarjoihin tai kiimakiertoon, kun altistus oli AUC:n perusteella enimmillään 4,7-kertainen ihmisille käytettävään vuorokausiannokseen nähden.

Tulokset <sup>14</sup>C-leimatulla tigesykliinillä tehdyistä eläinkokeista osoittavat, että tigesykliiniä erittyi runsaasti imettävien rottien maitoon. Tigesykliinin vähäisen oraalisen biologisen hyötösuhteen mukaisesti imetetävät poikaset altistuivat maidon kautta systeemisesti tigesykliinille vähän tai ei lainkaan.

Eläinkokeita, joissa olisi seurattu tigesykliinin karsinogeenisuutta eläinten koko eliniän ajan, ei ole tehty. Tigesykliinin lyhytkestoiset genotoksisuustutkimukset ovat olleet negatiivisia.

Eläinkokeissa boluksena laskimoon annettuun tigesykliiniin on liittynyt histamiinivaste. Tällaisia vaikutuksia havaittiin AUC:n perusteella 14-kertaisilla (rotta) ja 3-kertaisilla (koira) annoksilla ihmisen vuorokausiannokseen verrattuna.

Rotilla ei havaittu tigesykliinin annon jälkeen merkkejä valoyliherkkyydestä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Trehaloosidihydraatti  
Konsentroidu kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Seuraavia vaikuttavia aineita ei pidä antaa samanaikaisesti tigesykliinin kanssa saman Y-laskimokatetrin kautta: amfoterisiini B, amfoterisiini B lipidikompleksi, diatsepaami, esomepratsoli, omepratsoli ja laskimoon annettavat liuokset, jotka saattavat suurentaa pH:n yli arvon 7.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu ja infuusiopussiin tai muuhun sopivaan infuusiopakkaukseen (esim. lasipulloon) laimennettu liuos pitää käyttää välittömästi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun/ laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

5 ml:n kirkas tyyppi I lasinen injektio pullo, jossa harmaa bromobutyylikumitulppa, alumiinis inetti ja oranssi irti napsautettava (flip-off) muovisuljin.  
Pakkaus koko: 10 injektio pulloa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon 5,3 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio- liuosta, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio- liuosta tai Ringerin laktaatti-injektio- liuosta, jotta tigesykliinipitoisuudeksi saadaan 10 mg/ml. Injektio- pulloa pyöritellään varovasti, kunnes lääkevalmiste on liennut. Välittömästi sen jälkeen injektio- pullosta vedetään 5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta, joka lisätään 100 ml:n infuusiopussiin tai muuhun sopivaan infuusiopakkaukseen (esim. lasipulloon).

100 mg:n annosta varten käyttökuntoon saatetaan kaksi injektio- pulloa 100 ml:n infuusiopussiin tai muuhun sopivaan infuusiopakkaukseen (esim. lasipulloon). Huom.: Injektio- pullossa on 6 %:n ylimäärä, joten 5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta vastaa 50 mg:aa vaikuttavaa ainetta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitää olla väriltään keltaista tai oranssia. Jos näin ei ole, liuos on hävitettävä. Parenteraalisesti annettavat valmisteet tulee tarkistaa ennen antoa silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten (esim. vihreä tai musta väri) varalta.

Tigesykliini annetaan laskimoon sille tarkoitetun letkun tai Y-katetrin kautta. Jos samaa laskimoletkua käytetään useiden vaikuttavien aineiden antamiseen peräkkäisinä infuusioina, letku pitää huuhdella joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- injektio- liuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi- injektio- liuoksella ennen tigesykliini- infuusiota ja sen jälkeen. Injisoinnissa pitää käyttää infuusioliuosta, joka on yhteensopiva tigesykliinin ja muiden saman letkun kautta annettavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 6.2).

Tämä lääkevalmiste on kertakäyttöinen; käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Yhteensopivia laskimoon annettavia liuoksia ovat: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- injektio- liuos, 50 mg/ml (5 %) glukoosi- injektio- liuos sekä Ringerin laktaatti- injektio- liuos.

Y-katetrin kautta annettaessa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- injektio- liuoksella laimennetun tigesykliinin yhteensopivuus on osoitettu seuraavien lääkevalmisteiden tai luottimien kanssa: amikasiini, dobutamiini, dopamiinihydrokloridi, gentamisiini, haloperidoli, Ringerin laktaattiliuos, lidokaiinihydrokloridi, metoklopramidi, morfiini, noradrenaliini, piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmä (EDTA-lääkemuoto), kaliumkloridi, propofoli, ranitidiinihydrokloridi, teofylliini ja tobramysiini.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Panmedica  
406 Les Bureaux De La Colline  
92213 St Cloud Cedex  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

40614

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.09.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tigecycline Panpharma 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg tigecyklin.  
Efter beredning innehåller 1 ml 10 mg tigecyklin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.  
Gult till orangefärgat pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tigecycline Panpharma är indicerat hos vuxna och hos barn från åtta års ålder för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI), förutom diabetesrelaterade fotinfektioner (se avsnitt 4.4).
- Komlicerade intraabdominella infektioner (cIAI).

Tigecycline Panpharma bör endast användas i situationer då andra alternativa antibiotika är olämpliga (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Hänsyn till officiella riktlinjer beträffande lämplig användning av antibakteriella medel bör beaktas.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

###### *Vuxna*

Rekommenderad dos för vuxna är en startdos på 100 mg följt av 50 mg var 12:e timme i 5 till 14 dagar.

Behandlingstiden bestäms utifrån svårighetsgraden, infektionens lokalisering och patientens kliniska svar.

###### *Barn och ungdomar (8 till 17 år)*

Tigecyklin ska endast användas för att behandla patienter i åldern 8 år och äldre efter samråd med en läkare med lämplig erfarenhet av behandling av infektionssjukdomar.

Barn i åldern 8 till < 12 år: 1,2 mg/kg tigecyklin var 12:e timme intravenöst till en maxdos på 50 mg var 12:e timme i 5 till 14 dagar.

Ungdomar i åldern 12 till < 18 år: 50 mg tigecyklin var 12:e timme i 5 till 14 dagar.



### *Äldre*

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering är inte motiverad till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och Child-Pugh B).

Hos patienter (inklusive pediatrika patienter) med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C), bör dosen tigeicyklin reduceras med 50 %. Vuxendos bör reduceras till 25 mg var 12:e timme efter startdosen på 100 mg. Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) bör behandlas med försiktighet och bedömas med avseende på behandlingssvar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2).

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för tigeicyklin för barn under 8 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Tigeicycline Panpharma ska inte ges till barn under 8 år på grund av missfärgning av tänder (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### Administreringssätt

För intravenös användning efter beredning och spädning.

Tigeicyklin administreras enbart som intravenös infusion under 30–60 minuter (se avsnitt 4.4 och 6.6). Hos pediatrika patienter bör tigeicyklin helst administreras under en 60 minuter lång infusion (se avsnitt 4.4).

För anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter som är överkänsliga mot tetracyclinantibiotika kan vara överkänsliga mot tigeicyklin.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

I kliniska studier av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI), komplicerade intraabdominella infektioner (cIAI), diabetesrelaterade fotinfektioner, nosokomial pneumoni samt i studier av resistenta patogener, har man observerat en högre mortalitetsfrekvens hos patienter som behandlats med tigeicyklin än hos patienter som behandlats med jämförande läkemedel. Orsakerna till dessa resultat är fortsättningsvis inte kända, men sämre effekt och säkerhet än hos jämförande läkemedel kan inte uteslutas.

### Superinfektion

I kliniska prövningar på cIAI-patienter har en försämrad läkning av operationssåret förknippats med superinfektion. En patient som utvecklar en försämrad läkning ska undersökas för att upptäcka superinfektion (se avsnitt 4.8).

Patienter som utvecklar superinfektioner, särskilt nosokomial pneumoni, tycks vara förknippade med ett sämre utfall. Patienterna ska övervakas noggrant med avseende på utveckling av superinfektion. Om ett infektionsfokus annat än komplicerad hud- och mjukdelsinfektion eller komplicerad intraabdominell infektion upptäcks efter att behandling med tigeicyklin satts in, ska annan antibakteriell behandling övervägas som visat sig effektiv för behandling av den/de specifika infektion/-er som föreligger.

### Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, potentiellt livshotande, har rapporterats vid användning av tigecyklin (se avsnitt 4.3 och 4.8).

### Leversvikt

Fall av leverskador med övervägande kolestatiskt mönster har rapporterats hos patienter som behandlats med tigecyklin, inklusive några fall av leversvikt med dödlig utgång. Även om leversvikt hos patienter som behandlas med tigecyklin kan uppkomma på grund av underliggande tillstånd eller samtidigt använda läkemedel, ska tigecyklin övervägas som en eventuell bidragande orsak (se avsnitt 4.8).

### Antibiotika tillhörande tetracyclinklassen

Antibiotika av klassen glycylycykliner är strukturellt likartade antibiotika i tetracyclinklassen. Tigecyklin kan ha likartade biverkningar som antibiotika tillhörande tetracyclinklassen. Sådana biverkningar kan inkludera ljuskänslighet, cerebral pseudotumör, pankreatit och antianabola effekter som kan leda till ökad BUN (mängden urinämne i blod), azotemi, acidosis och hyperfosfatemi (se avsnitt 4.8).

### Pankreatit

Vid behandling med tigecyklin har akut pankreatit, som kan vara allvarlig (se avsnitt 4.8), förekommit (frekvens: mindre vanlig). Diagnos av akut pankreatit bör övervägas hos patienter som får tigecyklin och utvecklar kliniska symtom, tecken och laboratorievärden som tyder på akut pankreatit. De flesta av de rapporterade fallen utvecklades efter minst en veckas behandling. Fallen har rapporterats hos patienter utan kända riskfaktorer för pankreatit. Patienten blir vanligtvis bättre efter att behandlingen med tigecyklin avbrutits. Vid misstänkt pankreatit bör man överväga att avbryta behandlingen med tigecyklin.

### Koagulopati

Tigecyklin kan förlänga både protrombintid (PT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT). Dessutom har hypofibrinogenemi rapporterats vid användning av tigecyklin. Därför bör blodkoaguleringsparametrar som PT eller annat lämpligt blodkoaguleringsstest, däribland blodfibrinogen, kontrolleras före behandlingsstart med tigecyklin och regelbundet under behandlingen. Särskild noggrannhet rekommenderas för allvarligt sjuka patienter och patienter som även använder antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

### Underliggande sjukdomar

Erfarenhet av användning av tigecyklin vid behandling av infektioner hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar är begränsad.

I kliniska studier av cSSTI var den vanligaste infektionstypen hos tigecyklinbehandlade patienter cellulit (58,6 %) följt av större abscesser (24,9 %). Patienter med svår underliggande sjukdom såsom patienter med nedsatt immunförsvar, patienter med liggsårsinfektioner, eller infektioner som krävde mer än 14 dagars behandling (t.ex. nekrotiserande fascit) inkluderades inte. Ett begränsat antal patienter inkluderades med komorbida faktorer såsom diabetes (25,8 %), perifer kärlsjukdom (10,4 %), intravenöst missbruk (4,0 %) och HIV-infektion (1,2 %). Erfarenheten av behandling av patienter med samtidig bakteremi (3,4 %) är också begränsad. Försiktighet rekommenderas därför vid behandling av sådana patienter. Resultaten i en stor studie på patienter med diabetesrelaterade fotinfektioner, har visat att tigecyklin var mindre effektivt än andra preparat. Därför rekommenderas inte tigecyklin för användning hos dessa patienter (se avsnitt 4.1).

I kliniska studier av cIAI var den vanligaste typen av infektion hos tigeicyklinbehandlade patienter komplicerad appendicit (50,3 %) följt av andra mindre frekvent rapporterade diagnoser som komplicerad kolecystit (9,6 %), tarmperforation (9,6 %), intraabdominell abscess (8,7 %), ventrikel- eller duodenumperforation (8,3 %), peritonit (6,2 %) och komplicerad divertikulit (6,0 %). Av dessa patienter hade 77,8 % kirurgiskt påvisbar peritonit. Ett begränsat antal patienter hade allvarlig underliggande sjukdom såsom nedsatt immunförsvar, APACHE II-värde > 15 (3,3 %) eller med kirurgiskt påvisbara multipla intraabdominella abscesser (11,4 %). Erfarenheten av behandling av patienter med samtidig bakteremi (5,6 %) är också begränsad. Försiktighet rekommenderas därför vid behandling av sådana patienter.

Kombinationsbehandling med andra antibakteriella medel bör alltid övervägas när tigeicyklin administreras till svårt sjuka patienter med cIAI sekundär till kliniskt uppenbar tarmperforation eller patienter med begynnande sepsis eller septisk chock (se avsnitt 4.8).

Effekten av kolestas på farmakokinetiken hos tigeicyklin är inte fullständigt utredd. Utsöndring via gallan står för cirka 50 % av den totala utsöndringen av tigeicyklin. Patienter med kolestas bör därför övervakas noggrant.

Pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan samtliga antibakteriella substanser och kan variera i allvarlighetsgrad från mild till livshotande. Det är därför nödvändigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré under eller efter behandling med antibakteriella substanser (se avsnitt 4.8).

Användning av tigeicyklin kan resultera i överväxt av icke-känsliga organismer inklusive svamp. Patienter bör övervakas noggrant under behandling (se avsnitt 4.8).

Resultat från tigeicyklinstudier på råttor har visat tecken på missfärgning av skelett. Tigeicyklin kan eventuellt orsaka permanent missfärgning av tänder vid användning under tandutvecklingen hos människa (se avsnitt 4.8).

#### Pediatrik population

Den kliniska erfarenheten av användning av tigeicyklin för behandling av infektioner hos pediatrika patienter som är 8 år eller äldre är mycket begränsad (se avsnitt 4.8 och 5.1). Följaktligen bör användningen hos barn begränsas till de kliniska situationer där ingen alternativ antibakteriell behandling finns att tillgå.

Illamående och kräkningar är mycket vanliga biverkningar hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.8). Var uppmärksam på eventuell dehydrering. Hos pediatrika patienter bör tigeicyklin helst administreras under en 60 minuter lång infusion.

Abdominell smärta har rapporterats som en vanlig biverkning hos barn, precis som hos vuxna. Abdominell smärta kan vara indikativt för pankreatit. Om pankreatit utvecklas ska behandlingen med tigeicyklin avbrytas.

Leverfunktionstester, koagulationsparametrar, hematologiparametrar, amylas och lipas bör övervakas innan behandlingen med tigeicyklin sätts in och därefter regelbundet under behandlingens gång.

Tigeicycline Panpharma ska inte ges till barn under 8 år eftersom det saknas data om säkerhet och effekt i denna åldersgrupp och eftersom tigeicyklin kan associeras med permanent missfärgning av tänder (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig administrering av tigeicyklin och warfarin (25 mg enkel dos) till friska personer resulterade i en minskning av clearance av R-warfarin och S-warfarin med 40 % respektive 23 % och en ökning i AUC med 68 % respektive 29 %. Mekanismen av denna interaktion är fortfarande inte utredd.

Tillgängliga data indikerar inte att denna interaktion kan ge signifikanta INR-förändringar. Eftersom tigeicyklin kan förlänga både protrombintid (PT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), bör dock relevanta koagulationstester följas noggrant när tigeicyklin ges samtidigt med antikoagulantia (se avsnitt 4.4). Warfarin påverkade inte den farmakokinetiska profilen för tigeicyklin.

Tigeicyklin metaboliseras inte i stor utsträckning. Clearance av tigeicyklin förväntas därför inte påverkas av aktiva substanser som hämmar eller inducerar aktiviteten hos dessa isoformer av CYP450. Tigeicyklin är varken en kompetitiv hämmare eller en irreversibel hämmare av CYP450-enzymen *in vitro* (se avsnitt 5.2).

Tigeicyklin i rekommenderade doser påverkade inte absorptionshastighet, absorptionsgrad eller clearance av digoxin (0,5 mg följt av 0,25 mg dagligen) när det gavs till friska vuxna. Digoxin påverkade inte den farmakokinetiska profilen för tigeicyklin. Dosjustering är därför inte nödvändig när tigeicyklin administreras samtidigt med digoxin.

I *in vitro*-studier har ingen antagonism observerats mellan tigeicyklin och andra vanliga antibiotikaklasser.

Samtidig användning av antibiotika och peroralt preventivmedel kan leda till minskad preventivmedelseffekt.

Samtidig användning av tigeicyklin och calcineurinhämmare som takrolimus eller ciklosporin kan leda till en ökning av calcineurinhämmarnas dalkoncentrationer i serum. Därför ska serumkoncentrationerna av calcineurinhämmaren övervakas under behandlingen med tigeicyklin för att undvika läkemedelstoxicitet.

Baserat på *in vitro*-studier så är tigeicyklin ett P-gp-substrat. Samtidig administrering av P-gp-hämmare (t.ex. ketokonazol eller ciklosporin) eller P-gp-inducerare (t.ex. rifampicin) kan påverka farmakokinetiken av tigeicyklin (se avsnitt 5.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med tigeicyklin. Studier på djur har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Liksom tetracyklinantibiotika, kan också tigeicyklin orsaka permanenta tanddefekter (missfärgning och emaljdefekter) och försening av förbeningsprocessen hos foster som exponeras *in utero* under andra halvan av graviditeten, och hos barn under åtta års ålder beroende på anrikning i vävnader med hög kalciumomsättning och bildning av kalciumkelatkomplex (se avsnitt 4.4). Tigeicyklin ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med tigeicyklin.

### Amning

Det är inte känt om tigeicyklin eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Tillgängliga data hos djur har visat på utsöndring av tigeicyklin eller dess metaboliter i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas huruvida amningen ska avbrytas eller avbryta/avstå från tigeicyklinbehandling med beaktande av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling för kvinnan.

## Fertilitet

Effekterna av tigeicyclin på fertilitet hos människor har inte studerats. Icke-kliniska studier som utförts med tigeicyclin på råttor tyder inte på några skadliga effekter med avseende på fertilitet eller reproduktionsförmåga. Man fann inga läkemedelsrelaterade effekter på ovarier eller brunstcykel hos honrättor vid exponering upp till 4,7 gånger den humana dygnsdosen baserat på AUC (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Yrselkan förekomma och det kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 2 393 cSSTI- och cIAI-patienter behandlades med tigeicyclin i kliniska studier i fas 3 och 4.

De i kliniska studier vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna var reversibelt illamående (21 %) och kräkningar (13 %) som vanligtvis uppträdde tidigt (första eller andra behandlingsdagen) och var i allmänhet av mild eller måttlig svårighetsgrad.

Biverkningar som har rapporterats för tigeicyclin från kliniska studier och efter introduktion på marknaden finns i tabellen nedan:

### Lista med biverkningar i tabellform

Systemorgan-klass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig a data)
Infektioner och infestationer		sepsis/septisk chock, pneumoni, abscess, infektioner			
Blodet och lymfsystemet		förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), förlängd protrombintid (PT)	trombocytopeni, förhöjt INR (International Normalised Ratio)	hypofibrinogenemi	
Immunsystemet					anafylaxi/anafylaktoida reaktioner* (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Metabolism och nutrition		hypoglykemi, hypoproteinemi			
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel			
Blodkärl		flebit	tromboflebit		
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar	abdominell smärta, dyspepsi, anorexi	akut pankreatit (se avsnitt 4.4)		

	gar, diarré				
Lever och gallvägar		förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) i serum, och förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) i serum, hyperbilirubinemi	ikterus, leverskada mestadels kolestatisk		leversvikt* (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad		klåda, utslag			svåra hudreaktioner, inkl. Steven-Johnsons syndrom*
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället		försämrad läkning, reaktioner vid injektionsstället, huvudvärk	inflammation vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, flebit vid injektionsstället		
Undersökningar		förhöjt serumamylas, förhöjda värden av urinämne i blod (BUN)			
*Biverkningar identifierade efter marknadsföring					

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Antibiotikabiverkningar (klasseffekter)*

Pseudomembranös kolit som kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande (se avsnitt 4.4).

Överväxt av icke-känsliga organismer inklusive svamp (se avsnitt 4.4).

#### *Tetracyklinbiverkningar (klasseffekter)*

Antibiotika av klassen glycylykliner är strukturellt likartade antibiotika i tetracyklinklassen. Biverkningar för antibiotika tillhörande tetracyklinklassen kan inkludera ljuskänslighet, cerebral pseudotumör, pankreatit och antianabola effekter som kan leda till ökad BUN (mängden urinämne i blod), azotemi, acidosis och hyperfosfatemi (se avsnitt 4.4).

Tigecyklin kan eventuellt orsaka permanent missfärgning av tänder vid användning under tandutvecklingen (se avsnitt 4.4).

I kliniska cSSTI och cIAI fas 3- och 4-studier rapporterades infektionsrelaterade biverkningar oftare hos patienter som behandlades med tigecyklin (7,1 %) jämfört med kontrollgruppen (5,3 %). Signifikanta skillnader avseende sepsis/septisk chock med tigecyklin (2,2 %) jämfört med kontrollgruppen (1,1 %) observerades.

Avvikelse i ASAT och ALAT hos tigecyklinbehandlade patienter rapporterades oftare under tiden efter behandlingen än hos kontrollgruppen, där dessa oftare förekom under behandlingen.

I alla fas 3- och fas 4-studier (med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner samt komplicerade intraabdominala infektioner) förekom dödsfall hos 2,4 % (54/2 216) av patienterna som fått tigecyklin och 1,7 % (37/2 206) av patienterna som fått aktiva jämförande läkemedel.

## Pediatriisk population

Det finns väldigt begränsat med säkerhetsdata tillgängligt från två farmakokinetiska studier (se avsnitt 5.2). Inga nya eller oväntade säkerhetsproblem observerades med tigecyklin i dessa studier.

I en öppen farmakokinetisk studie med stigande singeldos undersöktes säkerheten för tigecyklin hos 25 barn i åldern 8 till 16 år, som nyligen tillfrisknat från infektioner. Biverkningsprofilen för tigecyklin hos dessa 25 personer överensstämde i allmänhet med den för vuxna.

Säkerheten för tigecyklin undersöktes också i en öppen farmakokinetisk studie med multipla stigande doser hos 58 barn i åldrarna 8 till 11 år med cSSTI (n=15), cIAI (n=24) eller samhällsförvärd lunginflammation (n=19). Biverkningsprofilen för tigecyklin hos dessa 58 personer överensstämde i allmänhet med den för vuxna, med undantag av illamående (48,3 %), kräkningar (46,6 %) och förhöjt serumlipas (6,9 %) som observerades med högre frekvenser hos barn än hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Ingen specifik information angående behandling av överdosering är tillgänglig. Intravenös administrering av tigecyklin som en enkel dos om 300 mg under 60 minuter till friska frivilliga resulterade i ökat illamående och kräkningar. Tigecyklin elimineras inte i signifikanta kvantiteter vid hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, tetracykliner, ATC-kod: J01AA12.

#### Verkningsmekanism

Tigecyklin är ett glycylycyklinantibiotikum, som hämmar proteinsyntesen i bakterier genom bindning till den ribosomala 30S-subenheten och förhindrar därmed aminoacyl tRNA-molekylerna att fästa till ribosomens A-position. Detta förhindrar inkorporeringen av aminosyror vid förlängning av peptidkedjor.

Generellt anses tigecyklin ha en bakteriostatisk effekt. Vid 4 gånger den minsta inhibitoriska koncentrationen (MIC) av tigecyklin, observerades 2 logaritmers reduktion i koloniantalet för *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* och *Escherichia coli*.

#### Resistensmekanism

Tigecyklin kan övervinna de två huvudsakliga tetracyklinresistensmekanismerna, ribosomal blockad och efflux. Korsresistens mellan tigecyklin- och minocyklinresistenta isolat bland *Enterobacterales* på grund av ospecifika effluxpumpar har påvisats. Ingen målbaserad korsresistens finns mellan tigecyklin och de flesta antibiotikaklasser.

Tigecyklin är känslig för kromosomalt kodade ospecifika effluxpumpar hos *Proteae* och *Pseudomonas aeruginosa*. Patogener från *Proteae*-familjen (*Proteus* spp., *Providencia* spp., och *Morganella* spp.) är vanligen mindre känsliga för tigecyklin än andra medlemmar av *Enterobacterales*. Minskad känslighet för båda grupperna har tillskrivits överuttryck av den icke-specifika AcrAB-effluxpumpen. Minskad känslighet för *Acinetobacter baumannii* har tillskrivits överuttryck av AdeABC-effluxpumpen.

#### Brytpunkter

Följande minsta inhibitoriska koncentration (MIC) brytpunkter är fastställda i samråd med European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST):

EUCAST-brytpunkter			
Patogen		Brytpunkt för minsta inhibitoriska koncentration (MIC) (mg/l)	
		S ≤	R >
Artrelaterade brytpunkter	<i>Escherichia coli</i> och <i>Citrobacter koseri</i>	0,5 <sup>1,2</sup>	0,5 <sup>1,2</sup>
	<i>Enterococcus</i> spp.	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>
	<i>Enterococcus</i> spp.	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>
	<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>
	<i>Streptococcus</i> -grupp A, B, C och G	0,125 <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>
PK-PD (ej artrelaterade) brytpunkter		0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> För mikrospädning MIC-bestämning av tigecyklinbuljong måste mediet beredas färskt på användningsdagen.

<sup>2</sup> För andra *Enterobacterales* varierar aktiviteten hos tigecyklin från otillräcklig i *Proteus* spp., *Morganella morganii* och *Providencia* spp. till variabel i andra arter. För mer information, se <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>.

Stöd för klinisk effekt mot anaeroba bakterier i polymikrobiella intraabdominella infektioner finns, men inget samband kunde påvisas mellan MIC-värden, PK/PD-data och kliniskt utfall. Inga brytpunkter för känslighet har därför givits. Noteras bör att spridningen av MIC är bred för organismer i arterna *Bacteroides* och *Clostridium* och kan inkludera värden som överskrider 2 mg/l tigecyklin.

Begränsat stöd finns för tigecyklins kliniska effekt mot enterokocker. Polymikrobiella intraabdominella infektioner har dock visat sig svara på behandling med tigecyklin i kliniska studier.

#### Känslighet

Förekomst av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för enskilda stammar och lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertrådgivning bör sökas vid behov då den lokala förekomsten av resistens är sådan att substansens användning kan ifrågasättas vid vissa infektioner.

Patogen
<b>Vanligen känsliga organismer</b>
<u>Grampositiva aeroba</u>
<i>Enterococcus</i> spp.†
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus anginosus</i> -gruppen* (inkluderar <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> och <i>S. constellatus</i> )
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Viridans-streptokocker



Gramnegativa aeroba  
*Citrobacter freundii*\*  
*Citrobacter koseri*  
*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella oxytoca*\*

Anaeroba  
*Clostridium perfringens*†  
*Peptostreptococcus* spp.†  
*Prevotella* spp.

**Organismer där förvärvad resistens kan vara ett problem**

Gramnegativa aeroba  
*Acinetobacter baumannii*  
*Burkholderia cepacia*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*\*  
*Klebsiella pneumoniae*\*  
*Morganella morganii*  
*Proteus* spp.  
*Providencia* spp.  
*Serratia marcescens*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Anaeroba  
*Bacteroides fragilis*-gruppen†

**Naturligt resistenta organismer**

Gramnegativa aeroba  
*Pseudomonas aeruginosa*

\* Indikerar organismer mot vilka aktivitet anses tillfredsställande dokumenterad i kliniska studier.

† Se avsnitt 5.1, *Brytpunkter* ovan.

Hjärtelektrofysiologi

Ingen signifikant effekt av en intravenös engångsdos på 50 mg eller 200 mg tigeicyclin på QTc-intervallet detekterades under en randomiserad, placebo- och aktivt kontrollerad crossoverstudie med fyra grenar under hela QTc-studien på 46 friska försökspersoner.

Pediatrisk population

I en öppen studie med multipla stigande doser administrerades tigeicyclin (0,75, 1 eller 1,25 mg/kg) till 39 barn i åldern 8 till 11 år med cIAI eller cSSTI. Alla patienter fick intravenöst tigeicyclin under minst 3 dagar i följd till högst 14 dagar i följd, med alternativet att byta till ett oralt antibiotikum på eller efter dag 4.

Kliniskt tillfrisknande utvärderades mellan 10 och 21 dagar efter att den sista dosen i behandlingen administrerats. Resultaten av klinisk respons i den modifierade ”intent-to-treat”-populationen (mITT) sammanfattas i tabellen nedan.

<b>Kliniskt tillfrisknande, mITT-population</b>			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikation	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)
Totalt	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

De effektdata som visas ovan ska tolkas med försiktighet eftersom samtidiga antibiotika var tillåtna i den här studien. Dessutom ska det faktum att patientantalet var litet också tas med i bedömningen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Tigecyklin administreras intravenöst och biotillgängligheten är därför 100 %.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen för tigecyklin i *in vitro* sträcker sig från ca 71 % till 89 % vid koncentrationer studerade i kliniska studier (0,1 till 1,0 µg/ml). Farmakokinetiska studier i djur och i människa har visat att tigecyklin snabbt distribueras ut i vävnaderna.

Hos råttor som fått en eller flera doser av <sup>14</sup>C-tigecyklin distribuerades radioaktivitet väl till flertalet vävnader med generellt högst exponering i benmärg, spottkörtlar, sköldkörteln, mjälten och njurarna. Medelvärde av tigecyklins distributionsvolym vid steady state var hos människa 500 till 700 l (7 till 9 l/kg) vilket indikerar att tigecyklin vid distribueras utöver plasmavolymen och koncentreras i vävnaderna.

Data om huruvida tigecyklin kan passera blod-hjärnbarriär hos människa eller inte saknas. I kliniska farmakologiska studier där den terapeutiska dosen 100 mg följt av 50 mg var 12:e timme användes var serum tigecyklin steady state  $C_{max}$  866 ± 233 ng/ml för 30-minuters infusioner och 634 ± 97 ng/ml för 60-minuters infusioner. Steady state  $AUC_{0-12h}$  var 2 349 ± 850 ng•h/ml.

### Metabolism

I genomsnitt uppskattas att mindre än 20 % av tigecyklin metaboliseras innan det utsöndras. Efter administrering av <sup>14</sup>C-tigecyklin till manliga friska frivilliga var oförändrad tigecyklin det primära <sup>14</sup>C-märkta material som återfanns i urin och feces men en glukuronid, en N-acetylmetabolit och en tigecyklin-epimer återfanns också.

*In vitro*-studier med humana levermikrosomer indikerar att tigecyklin inte hämmar metabolism förmedlad via någon av följande 6 isoformer av cytokrom P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4 genom kompetitiv hämning. Dessutom visar inte tigecyklin något NADPH-beroende vid hämning av CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A, vilket tyder på frånvaro av mekanismbaserad hämning av dessa CYP-enzymmer.

### Eliminering

Efter administrering av <sup>14</sup>C-tigecyklin, indikerar återfunnen total radioaktivitet i feces och urin att 59 % av dosen elimineras genom utsöndring via galla/feces och 33 % utsöndras i urinen. Generellt är det primära elimineringssättet för tigecyklin gallutsöndring av oförändrad tigecyklin. Glukuronidering och renal utsöndring av oförändrad tigecyklin är sekundära vägar.

Totala clearance av tigecyklin är 24 l/h efter intravenös infusion. Renalt clearance är ca 13 % av totala clearance. Tigecyklin uppvisar en polyexponentiell eliminering från serum med en genomsnittlig terminal elimineringshalveringstid på 42 h efter upprepad dosering, men stora interindividuella variationer förekommer.

*In vitro*-studier där Caco-2-celler har använts indikerar att tigecyklin inte hämmar utflödet av digoxin, vilket tyder på att tigecyklin inte är en P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare). Denna *in vitro*-information är förenlig med den bristande effekt av tigecyklin på digoxin-clearance som setts i *in vivo*-läkemedelsinteraktionsstudien som beskrivs ovan (se avsnitt 4.5).

Baserat på en *in vitro*-studie där man använt en cellinje som överuttrycker P-gp, är tigecyklin ett P-gp-substrat. Om en P-gp-medierad transport av tigecyklin skulle ha betydelse *in vivo* är inte känt. Samtidig administrering av P-gp-hämmare (t.ex. ketokonazol eller ciklosporin) eller P-gp-inducerare (t.ex. rifampicin) kan påverka farmakokinetiken hos tigecyklin.

## Särskilda grupper

### Nedsatt leverfunktion

Den farmakokinetiska dispositionen av tigecyklin efter singeldos påverkades inte hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Systemisk clearance av tigecyklin reducerades dock med 25 % respektive 55 %, och halveringstiden för tigecyklin förlängdes med 23 % respektive 43 %, hos patienter med måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B och C) (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

Den farmakokinetiska dispositionen av tigecyklin efter singeldos påverkades inte hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min, n=6). Vid gravt nedsatt njurfunktion var AUC 30 % högre än hos individer med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### Äldre

Inga generella skillnader i farmakokinetik sågs mellan friska äldre och yngre personer (se avsnitt 4.2).

### Pediatrisk population

Tigecyklins farmakokinetiska egenskaper har undersökts i två studier. Den första studien enrullerade barn i åldern 8–16 år (n=24), som fick singeldoser av tigecyklin (0,5, 1 eller 2 mg/kg, upp till maxdosen på 50 mg, 100 mg respektive 150 mg) administrerat intravenöst under 30 minuter. Den andra studien utfördes på barn i åldern 8 till 11 år som fick flerdoser av tigecyklin (0,75, 1 eller 1,25 mg/kg upp till maxdosen på 50 mg) var 12:e timme administrerat intravenöst under 30 minuter. Ingen laddningsdos administrerades i dessa studier. Farmakokinetiska parametrar sammanfattas i tabellen nedan.

Dos normaliserad till 1 mg/kg medelvärde ± SD tigecyklin C <sub>max</sub> och AUC hos barn			
Ålder (år)	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
Singeldos			
8-11	8	3 881 ± 6 637	4 034 ± 2 874
12-16	16	8 508 ± 1 1433	7 026 ± 4 088
Flerdos			
8-11	42	1 911 ± 3 032	2 404 ± 1 000

\* singeldos AUC<sub>0-∞</sub>, flerdos AUC<sub>0-12h</sub>

Målvärdet AUC<sub>0-12h</sub> hos vuxna efter tillförsel av den rekommenderade dosen på 100 mg och 50 mg var 12:e timme, var cirka 2 500 ng•h/ml.

Farmakokinetisk populationsanalys i båda studierna identifierade kroppsvikt som en samvariabel för clearance av tigecyklin hos barn i åldern 8 år eller äldre. En dosregimen på 1,2 mg/kg tigecyklin var 12:e timme (till maxdosen på 50 mg var 12:e timme) för barn i åldern 8 till < 12 år och på 50 mg var 12:e timme för ungdomar i åldern 12 till < 18 år skulle troligen resultera i exponeringar jämförbara med dem som observerats hos vuxna som behandlats med den godkända dosregimen.

Högre C<sub>max</sub>-värden än hos vuxna patienter observerades hos flera barn i dessa studier. Följaktligen bör infusionshastigheten för tigecyklin hos barn och ungdomar följas noga.

### Kön

Det förelåg inga kliniskt relevanta skillnader i clearance för tigecyklin mellan män och kvinnor. AUC uppskattades vara 20 % högre hos kvinnor än hos män.

### Ras

Det förelåg inga skillnader i clearance för tigecyklin mellan olika raser.

### Vikt

Clearance, viktnormaliserad clearance och AUC skilde sig inte märkbart åt mellan patienter med olika kroppsvikt, inklusive patienter som vägde ≥ 125 kg. AUC var 24 % lägre hos patienter som vägde ≥ 125 kg. Inga data finns för patienter som väger 140 kg och mer.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lymfoid uttömning/atrofi av lymfkörtlar, mjälte och tymus, minskat antal erythrocyter, reticulocyter, leukocyter och trombocyter, i samband med benmärgshypocellularitet samt ogynnsamma renala och gastrointestinala effekter har setts i toxicitetsstudier med upprepad dosering av tigecyklin till råtta och hund, vid nivåer motsvarande 8 respektive 10 gånger den humana dygnsdosen baserat på AUC i råtta och hund. Dessa förändringar visade sig vara reversibla efter två veckors dosering.

Irreversibel missfärgning av skelett observerades hos råtta efter två veckors dosering.

Djurstudier indikerar att tigecyklin passerar placenta och återfinns i fostervävnad. Minskad fostervikt hos råtta och kanin (associerat med försenad förbening) har observerats i reproduktionstoxikologiska studier med tigecyklin. Tigecyklin var inte teratogent i råtta eller kanin. Tigecyklin påverkade inte parning eller fertilitet hos råtta vid exponering upp till 4,7 gånger den humana dygnsdosen baserat på AUC. Man fann inga läkemedelsrelaterade effekter på ovarier eller brunstcykel hos honråttor vid exponering upp till 4,7 gånger den humana dygnsdosen baserat på AUC.

Resultat från djurstudier med <sup>14</sup>C-märkt tigecyklin indikerar att tigecyklin snabbt utsöndras via mjölken hos lakterande råttor. Det sker endast en liten eller ingen systemisk exponering för tigecyklin hos de diande ungarna som resultat av exponering via modersmjölk, vilket är förenligt med den begränsade perorala biotillgängligheten för tigecyklin.

Livstidsstudier på djur för att utvärdera karcinogen potential av tigecyklin har inte utförts, men korttidsstudier på genotoxicitet var negativa.

Intravenös bolusadministrering av tigecyklin har i djurstudier associerats med ett histaminsvar. Dessa effekter observerades i råtta och hund vid exponeringar på 14 respektive 3 gånger den humana dagliga dosen, baserat på AUC.

Administrering av tigecyklin till råtta har inte visat några belegg för fotosensitivitet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

trehalosdihydrat  
koncentrerad saltsyra (för pH-justering)  
natriumhydroxid (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Följande aktiva substanser får inte ges samtidigt genom samma trevägskran som tigecyklin: amfotericin B, amfotericin B lipidkomplex, diazepam, esomeprazol, omeprazol och intravenösa lösningar som kan resultera i en ökning av pH-värdet till över 7.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning och utspädning i påsen eller i passande infusionsbehållare (t.ex. glasflaska), bör tigecyklin användas omedelbart.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för färdigberedd/spädd produkt, se avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 ml injektionsflaska av klar Typ 1-glas med grå brombutylgummipropp, aluminiumförsegling och orange flip-off-förlutning av plast.

Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Pulvret ska rekonstitueras med 5,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringer laktat injektionsvätska, lösning för att uppnå en koncentration på 10 mg/ml tigeicyklin. Injektionsflaskan ska försiktigt snurras tills substansen har lösts upp. Därefter ska 5 ml rekonstituerad lösning från injektionsflaskan omedelbart dras upp och tillsättas en 100 ml infusionspåse eller till annan passande infusionsbehållare (t.ex. glasflaska) för intravenöst bruk.

För en 100 mg dos används 2 rekonstituerade injektionsflaskor till en 100 ml infusionspåse eller annan passande behållare (t.ex. glasflaska), för intravenöst bruk. OBS: Injektionsflaskan innehåller 6 % överskott. 5 ml rekonstituerad lösning är således lika med 50 mg aktiv substans. Den rekonstituerade lösningen ska vara gul till orange i färgen; om inte, ska lösningen kasseras. Parenterala produkter ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning (t.ex. grönt eller svart).

Tigeicyklin ska administreras intravenöst genom ett infusionsset eller genom en trevägskran. Om samma intravenösa infusionsset används för olika sekventiella infusioner av flera aktiva substanser ska infusionslangarna sköljas före och efter infusion av tigeicyklin med endera natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Injektion ska göras med en infusionsvätska som är kompatibel med tigeicyklin och andra läkemedel via denna gemensamma infart (se avsnitt 6.2).

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk, oanvänd lösning eller överblivet avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Kompatibla intravenösa lösningar är: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning och Ringer laktat injektionsvätska, lösning.

När administrering sker via en trevägskran har kompatibilitet mellan tigeicyklin spädd i natriumklorid 9 mg/ml för injektion och följande medicinska produkter eller lösningar påvisats: amikacin, dobutamin, dopaminhydroklorid, gentamicin, haloperidol, Ringers laktat, lidokainhydroklorid, metoklopramid, morfin, noradrenalin, piperacillin/tazobaktam (EDTA-formulering), kaliumklorid, propofol, ranitidinhydroklorid, teofyllin och tobramycin.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PANMEDICA  
406 Les Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex  
Frankrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40614

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.09.2023