

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tigecycline Norameda 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n Tigecycline Norameda -injektiopullo sisältää 50 mg tigesykliiniä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml:ssa on 10 mg tigesykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine liuosta varten (infuusiokuiva-aine).

Oranssinvärinen kylmäkuivattu jauhe.

Käyttökuntoon saatettu liuos on oranssinvärinen liuos, jonka pH on 5,0–6,5.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Viralliset suositukset antimikrobilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Suosittelun aloitusannos on 100 mg, jonka jälkeen annetaan 50 mg 12 tunnin välein 5–14 päivän ajan.

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

8 – < 12 -vuotiaat lapset: 1,2 mg/kg tigesykliiniä 12 tunnin välein laskimoon. 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.

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

##### *Iäkkäät*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

Potilaille (myös pediatriisille potilaille), joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C), tigesykliiniannosta pienennetään 50 %. Aikuisten annosta pienennetään siten, että 100 mg:n latausannoksen jälkeen annetaan 25 mg 12 tunnin välein. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja seurata hoitovastetta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoidoa 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 Norameda -valmistetta ei tule käyttää alle 8 vuoden ikäisille lapsille hampaiden värjäytymisen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### Antotapa

Tigecycline Norameda annetaan vain infuusiona laskimoon 30–60 minuutin kuluessa (ks. kohdat 4.4 ja 6.6). Pediatriisille potilaille tigesykliini annetaan mieluiten 60 minuuttia kestäväenä 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**

Komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita, komplisoituneita intra-abdominaalisia infektioita, diabetekseen liittyviä jalkainfektioita ja sairaalasyntyistä keuhkokuumetta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa sekä resistentteihin patogeeneihin liittyvissä tutkimuksissa tigesykliinihoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuuden havaittiin olevan lukumääräisesti suurempi vertailuhoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Näiden löydösten syitä ei tiedetä, mutta tigesykliinin heikompa tehoa ja turvallisuutta verrattuna tutkimuksessa käytettyihin vertailuvalmisteisiin 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 seurata 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 vaihtoehdoisen bakteerilääkkeen aloittamista, jonka on osoitettu olevan tehokas kyseisen infektion / kyseisten infektioiden hoidossa.

### Anafylaksia

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Tetrasykliiniryhmän antibiootit

Glysyylisykliiniryhmän 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 antianabolinen vaikutus, mikä on johtanut johtanut ureatypen lisääntymiseen veressä, atsotemia, asidoosi ja hyperfosfatemia (ks. kohta 4.8).

### Haimatulehdus

Tigesykliini-hoidon yhteydessä on ilmennyt akuuttia haimatulehdusta, joka voi olla vakavaa (yleisyys: melko harvinainen, ks. kohta 4.8). Akuutin haimatulehduksen mahdollisuus on otettava huomioon, jos tigesykliiniä saavalle potilaalle ilmaantuu siihen viittaavia kliinisiä oireita, löydöksiä tai laboratoriopoikkeavuuksia. Valtaosa raportoituista tapauksista kehittyi vähintään viikon hoidon jälkeen. Tapauksia on raportoitu potilailla, joilla ei ollut haimatulehduksen tunnettuja riskitekijöitä. Tigesykliinihoidon lopettamisen jälkeen potilaiden tila tavallisesti kohenee. Tigesykliinin käytön lopettamista tulee harkita tapauksissa, joissa haimatulehduksen epäillään kehittyneen hoidon aikana.

### Koagulopatia

Tigesykliini saattaa pidentää sekä protrombiiniaikaa (PT) että aktivoitua osittaista tromboplastiiniaikaa (APTT). Tigesykliinin käytön yhteydessä on lisäksi raportoitu hypofibrinogemiamia. 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 vähän kokemuksia.

Komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa yleisin infektio tigesykliinihoitoa saaneilla potilailla oli selluliitti (58,6 %) ja seuraavaksi yleisimpiä olivat suuret märkäpäsäkkeet (24,9 %). Tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli vaikea perussairaus, kuten heikentynyt immuunivaste, painehaavainfektio tai yli 14 vuorokauden hoitoa vaativa infektio (esim. nekrotisoiva faskiitti). Tutkimuksiin otettiin mukaan rajoitettu määrä potilaita, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia, kuten diabetes (25,8 %), perifeerinen verisuonisairaus (10,4 %), suonensisäisten päihteiden väärinkäyttöä (4,0 %) tai HIV-infektio (1,2 %). Myös niiden potilaiden hoidosta, joilla oli samanaikaisesti bakteremia (3,4 %), on vähän kokemusta. Siksi näitä potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Potilaita, joilla oli diabetekseen liittyvä jalkainfektio, tutkittiin laajassa tutkimuksessa. Tutkimustulokset osoittivat vertailuvalmisteen olevan tigesykliiniä tehokkaampi, joten tigesykliiniä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.1).

Komplisoituneita intra-abdominaalisia infektioita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa yleisin infektio tigesykliinihoitoa saaneilla potilailla oli komplisoitunut appendisiitti (50,3 %) ja seuraavaksi yleisimpiä olivat komplisoitunut sappirakkotulehdus (9,6 %), suolen perforaatio (9,6 %), intra-abdominaalinen absessi (8,7 %), mahalaukun tai pohjukais-suolen 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 joilla oli useita kirurgisesti todettavissa olevia intra-abdominaalisia absesseja (11,4 %).

Myös niiden potilaiden hoidosta, joilla oli samanaikaisesti bakteremia (5,6 %), on vähän kokemusta. Siksi näitä potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta.

Käytettäessä tigesykliiniä vaikeasti sairaille potilaille, joilla komplisoitunut intra-abdominaalinen infektio johtuu kliinisesti havaittavasta suolen perforaatiosta, tai potilaille, joilla on alkava sepsis tai septinen sokki, on harkittava tigesykliinin yhdistämistä bakteerilääkitykseen (ks. kohta 4.8).

Kolestaasin vaikutusta tigesykliinin farmakokinetiikkaan ei ole asianmukaisesti osoitettu. Noin 50 % Tigesykliinistä erittyy sapen kautta. Tämän vuoksi potilaita, joilla on kolestaasi, tulee seurata tarkasti.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä. Sen vaikeusaste voi vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan. Sen vuoksi on tärkeää ottaa huomioon tämän diagnoosin mahdollisuus potilailla, joilla esiintyy ripulia minkä tahansa bakteerilääkkeen yhteydessä (ks. kohta 4.8).

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

Tutkimuksissa, joissa tigesykliiniä annettiin rotille, on todettu luuston värimuutoksia. Tigesykliini saattaa olla yhteydessä kehityksessä olevien hampaiden pysyviin värimuutoksiin ihmisillä (ks. kohta 4.8).

#### Pediatriset potilaat

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

Pahoinvointi ja oksentelu ovat hyvin yleisiä haittavaikutuksia lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.8). Eliminoinnin mahdolliseen kuivumiseen on kiinnitettävä huomiota. Pediatrisille potilaille tigesykliini suositellaan annettavaksi 60 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Vatsakipua on raportoitu yleisesti lapsilla, kuten myös aikuisilla. Vatsakipu saattaa olla merkki haimatulehduksesta. Jos potilaalle ilmaantuu 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 Noramedia -valmistetta ei tule käyttää alle 8-vuotiaille lapsille, koska tietoja turvallisuudesta ja tehosta tämän ikäryhmän hoidossa ei ole ja koska tigesykliinin käyttöön saattaa liittyä hampaiden pysyvää värjäytymistä (ks. kohta 4.8).

#### Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml liuosta 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:n kerta-annos) ja tigesykliinin samanaikainen anto terveille tutkittaville vähensi R-varfariinin puhdistumaa 40 % ja S-varfariinin puhdistumaa 23 %, ja 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 pitkittää sekä protrombiiniaikaa (PT) että aktivoitua osittaista tromboplastiiniaikaa (APTT), oleellisia hyytymiskokeita pitää kuitenkin seurata tarkasti, kun tigesykliiniä annetaan samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa (ks. kohta 4.4). Varfariini ei vaikuttanut tigesykliinin farmakokineettiseen profiiliin.

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

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

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 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 tetrasykliiniluokan 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, sillä 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, erittyvätkö tigesykliini ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tigesykliinin ja/tai sen metaboliittien erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö tigesykliinihoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Tigesykliinin vaikutuksia 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 vaiheen 3 ja 4 kliinisisissä tutkimuksissa tigesykliinillä hoidettuja potilaita oli yhteensä 2 393.

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

Tigesykliinin käytön yhteydessä, mukaan lukien kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä, 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, paise, infektiot			
Veri ja imukudos		pitkittynyt aktiivinen osittainen tromboplastiiniaika (APTT), protrombiinajan pidentyminen (PT)	trombosytopenia, suurentunut INR-arvo (international normalised ratio)	hypofibrinogemia	
Immuunijärjestelmä					anafylaksia / anafylaktoidiset reaktiot* (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		hypoglykemia, hypoproteinemia			
Hermosto		huimaus			
Verisuonisto		flebiitti	tromboflebiitti		
Ruoansulatuselimestö	pahoinvointi, oksentelu, ripuli	vatsakipu, dyspepsia, anoreksia	akuutti haimatulehdus (ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi		kohonnut seerumin aspartaattiaminotransferaasi (AST) ja kohonnut seerumin alaniiniaminotransferaasi (ALT), hyperbilirubinemia	keltaisuus, maksavaurio (useimmiten kolestaattinen)		maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudos		kutina, ihottuma			vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		haavan huono paraneminen, pistoskohdan reaktio, päänsärky	pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan turvotus, pistoskohdan flebiitti		
Tutkimukset		kohonnut seerumin amylaasi, lisääntynyt veren ureatyppi			

<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>
*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*

Glysyylisykliiniryhmän antibiootit ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin tetrasykliiniryhmän antibiootit. Tetrasykliiniryhmän haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi valoherkkyys, aivojen pseudotuumori (pseudotumor cerebri), haimatulehdus ja antianabolinen vaikutus, mikä on johtanut ureatypen lisääntymiseen veressä, atsootemia, asidoosi ja hyperfosfatemia (ks. kohta 4.4).

Tigesykliiniin voi liittyvä kehityksessä olevien hampaiden pysyviä värimuutoksia (ks. kohta 4.4).

Komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita ja intra-abdominaalisia infektioita koskeneissa vaiheen 3 ja 4 kliinisissä tutkimuksissa infektioihin liittyviä vakavia haittavaikutuksia raportoitiin yleisemmin tigesykliiniä saaneilla tutkittavilla (7,1 %) kuin vertailuvalmisteita saaneilla tutkittavilla (5,3 %). Merkittäviä eroja ei havaittu sepsiksen / septisen sokin esiintyvyydessä tigesykliiniryhmässä (2,2 %) verrattuna vertailuvalmisteisiin (1,1 %).

Poikkeavia ASAT- ja ALAT-arvoja raportoitiin tigesykliinillä hoidetuilla potilailla yleisemmin hoidon jälkeen kuin vertailuvalmisteita saaneilla potilailla, joilla niitä ilmeni useammin hoidon aikana.

Kaikissa komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita ja intra-abdominaalisia infektioita koskeneissa vaiheen 3 ja 4 tutkimuksissa tigesykliiniä saaneista potilaista kuoli 2,4 % (54/2216) ja vaikuttavaa ainetta sisältävää vertailuvalmistetta saaneista potilaista 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 tigesykliinin turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

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

Tigesykliinin turvallisuutta tutkittiin myös avoimessa, useita suurenevia annoksia koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 58:llä 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 todettu tigesykliinin haittavaikutusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen aikuisilla todetun turvallisuusprofiilin kanssa, lukuun ottamatta pahoinvointia (48,3 %), oksentelua (46,6 %) ja kohonnutta seerumin lipaasipitoisuutta (6,9 %), jotka olivat lapsilla 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

Yliannostuksen hoidosta ei ole spesifistä tietoa. Terveille vapaaehtoisille laskimoon 60 minuutin aikana annettu 300 mg:n kerta-annos lisäsi pahoinvoinnin ja oksentelun ilmaantuvuutta. Tigesykliini ei poistu merkittävässä määrin hemodialyysillä.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

##### Vaikutusmekanismi

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

Tigesykliinin katsotaan yleisesti olevan bakteriostaattinen. Kun tigesykliinin pitoisuus oli neljä kertaa suurempi kuin pienin bakteerien kasvun estävä lääkeainepitoisuus (minimum inhibitory concentration, MIC), havaittiin *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*- ja *Escherichia coli* -pesäkkeiden lukumäärässä 2 log:n vähenemä.

##### Resistenssimekanismi

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

Tigesykliini ei kykene välttämään *Proteae*-suvun ja *Pseudomonas aeruginosa*n kromosomaalisesti koodattua monilääkeresistenssieffluksipumppua. *Proteae*-suvun patogeeneit (*Proteus* spp., *Providencia* spp. ja *Morganella* spp.) ovat yleisesti 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.

##### Antibakteerinen aktiivisuus muiden antibakteeristen aineiden käytön yhteydessä

Tigesykliinin ja muiden yleisesti käytettyjen antibioottiryhmien välillä todettiin harvoin antagonismia *in vitro* -tutkimuksissa.

## Raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit tigesykliinille, ja ne luetellaan täällä:

[http://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](http://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

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 huomioda, 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.

## Herkkyyys

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa eri mikrobilajeilla vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Paikallinen tieto resistenssitilanteesta on suotavaa etenkin vaikeita infektoita hoidettaessa.

Asiantuntijan neuvoja pitää tarvittaessa pyytää tapauksissa, joissa paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että valmisteen käyttö ainakin jonkin tyyppin infektoissa on kyseenalaista.

<b>Patogeeni</b>
<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<u>Grampositiiviset 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* (mukaan lukien <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> ja <i>S. constellatus</i> ) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Viridans-ryhmän streptokokit
<u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> *
<u>Anaerobit</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
<b>Lajit, joille hankittu resistenssi voi olla ongelma</b>
<u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Anaerobit  
*Bacteroides fragilis* -ryhmä†

#### **Luonnostaan resistentit organismit**

##### Gramnegatiiviset aerobit

*Morganella morganii*

*Proteus* spp.

*Providencia* spp.

*Serratia marcescens*

*Pseudomonas aeruginosa*

\* Lajit, joita vastaan aktiivisuuden katsotaan olevan tyydyttävästi osoitettu kliinisissä tutkimuksissa.

† Katso edellä kohta 5.1, Raja-arvot.

#### Sydämen sähköfysiologia

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

#### Pediatriset potilaat

Avoimessa useita suurenevia 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 ja enintään 14 peräkkäisen päivän ajan. Neljännestä 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 hoitoaikkeen 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 tehotietoja on tarkasteltava harkiten, koska tässä tutkimuksessa samanaikaiset antibiootit olivat sallittuja. Lisäksi on huomioitava potilaiden pieni määrä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

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

Rotilla, jotka saivat yhden tai useampia annoksia <sup>14</sup>C-leimattua 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.

Tietoa siitä, läpäiseekö tigesykliini ihmisen veri-aivoesteen, ei ole.

Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa, joissa terapeutinen annos oli aluksi 100 mg ja sen jälkeen 50 mg 12 tunnin välein, tigesykliinin vakaan tilan huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) seerumissa oli  $866 \pm 233$  ng/ml, kun infuusion kesto oli 30 minuuttia, ja  $634 \pm 97$  ng/ml, kun infuusion kesto oli 60 minuuttia. Vakaan tilan  $AUC_{0-12h}$ -arvo oli  $2349 \pm 850$  ng•h/ml.

### Biotransformaatio

On arvioitu, että keskimäärin 20 % tigesykliinistä metaboloituu ennen erittymistä. Terveille miespuolisille vapaaehtoisille annettu  $^{14}C$ -leimattu tigesykliini erittyi pääosin muuttumattomana virtsaan ja ulosteeseen, mutta myös glukuronidi- ja N-asetyyli-metaboliittia ja tigesykliinin epimeeriä esiintyi.

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

### Eliminaatio

$^{14}C$ -leimatun tigesykliinin annon jälkeen ulosteesta ja virtsasta mitatun kokonaisradioaktiivisuuden perusteella 59 % annoksesta poistuu sapen ja ulosteen kautta ja 33 % erittyy virtsaan. Tigesykliinin ensisijainen poistumisreitti on erittyminen muuttumattomana tigesykliininä sapen kautta. Glukuronidaatio ja poistuminen munuaisten kautta muuttumattomana tigesykliininä on toiseksi tärkein poistumisreitti.

Laskimoon annetun infuusion jälkeen tigesykliinin kokonaispuhdistuma on 24 l/h.

Munuaishpuhdistuma on noin 13 % kokonaispuhdistumasta. Tigesykliini eliminoituu seerumista polyeksponentiaalisesti, ja terminaalisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo usean annoksen jälkeen on 42 tuntia, mutta yksiköiden välillä on suurta vaihtelua.

*In vitro* -tutkimukset, joissa käytettiin Caco-2-soluja, 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* -yhteisvaikutustutkimuksessa tehdyn havainnon kanssa, jonka mukaan 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-glykoproteiinivälitteisen 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.

### Erietyiset potilasryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tigesykliinin farmakokinetiikka kerta-annoksen jälkeen ei muuttunut potilailla, joilla oli lievää maksan vajaatoimintaa. Tigesykliinin systeeminen puhdistuma väheni kuitenkin 25 % ja puoliintumisaika piteni 23 % potilailla, joilla oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B). Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) vähensi 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 sairastavilla AUC oli 30 % suurempi kuin tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

### *Iäkkäät*

Farmakokinetiikassa ei 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 asti) 12 tunnin välein laskimoon 30 minuutin aikana. Näissä tutkimuksissa ei annettu latausannosta. Farmakokineettisten parametrien yhteenveto on seuraavassa taulukossa.

<b>Tigesykliinin C<sub>max</sub> ja AUC (keskiarvo ± keskihajonta) lapsilla, annos normalisoitu 1 mg:aan/kg</b>			
Ikä (vuosia)	N	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
<b>Kerta-annos</b>			
8–11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12–16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
<b>Useita annoksia</b>			
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 aikuisilla 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 kovariantiksi 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 12–17-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 % suurempi 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 ≥ 125 kg painavat potilaat. AUC oli 24 % pienempi potilailla, joiden paino oli ≥ 125 kg. Vähintään 140 kg painavista potilaista ei ole tietoja.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa tigesykliiniä annettiin annoksina, jotka olivat AUC:n perusteella 8-kertaisia (rotta) tai 10-kertaisia (koira) ihmisen vuorokausiannokseen verrattuna. Tutkimuksissa havaittiin imukudoksen vähenemistä ja imusolmukkeiden, pernan ja kateenkorvan atrofiaa, erytrosyyttien, retikulosyyttien, leukosyyttien ja verihiutaleiden vähenemistä luuydinsuppression yhteydessä, sekä munuaisiin ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia. Näiden muutosten osoitettiin olevan palautuvia kaksi viikkoa jatkuneen tigesykliinin annon jälkeen.

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

Eläinkokeiden tulokset osoittavat, että tigesykliini läpäisee istukan ja että sitä havaitaan sikiön kudoksissa. Lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa tigesykliini aiheutti rotilla ja kaniineilla sikiön painon pienenemistä (johon liittyi hidastunutta luunmuodostusta). Tigesykliini ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Tigesykliini ei vaikuttanut rotilla paritteluun tai hedelmällisyyteen, kun altistus oli AUC:n perusteella korkeintaan 4,7-kertainen ihmisille käytettävään vuorokausiannokseen nähden. Naarasrotilla ei todettu yhdisteeseen liittyviä vaikutuksia munasarjoihin tai kiimakiertoon, kun altistus oli AUC:n perusteella korkeintaan 4,7-kertainen ihmisille käytettävään vuorokausiannokseen nähden.

<sup>14</sup>C-leimatulla tigesykliinillä tehtyjen eläinkokeiden tulokset osoittavat, että tigesykliiniä erittyy runsaasti imettävien rottien maitoon. Tigesykliinin vähäisen oraalisen biologisen hyötysuhteen mukaisesti imettävät poikaset altistuivat maidon kautta tigesykliinille systeemisesti vähän tai ei ollenkaan.

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 annoksilla, jotka olivat 14-kertaisia (rotta) ja 3-kertaisia (koira) ihmisen vuorokausiannokseen verrattuna.

Rotilla ei havaittu merkkejä valoyliherkkyydestä tigesykliinin annon jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Arginiini  
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Seuraavia lääkeaineita ei saa antaa samanaikaisesti tigesykliinin kanssa samaa suonensisäistä Y-katetria käyttäen: amfoterisiini B, amfoterisiini B -lipidikompleksi, diatsepaami, esomepratsoli, omepratsoli ja laskimoon annettavat liuokset, jotka saattavat nostaa pH:ta yli 7:ään.

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

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 1 tunti 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamiseen / käyttökuntoon saattamiseen / laimentamiseen käytetty menetelmä estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Avaamaton injektiopullo ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.  
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas, väritön lasinen 10 ml:n injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on harmaa klooributyylikumitulppa ja irti napsautettava alumiinikorkki ja joka on pakattu kartonkikoteloon.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon 5,3 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta, 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-injektioliuosta tai Ringerin laktaatti-injektioliuosta, jotta tigesykliinin pitoisuudeksi saadaan 10 mg/ml. Injektiopulloa pyöritellään varovasti, kunnes lääkevalmiste on liuennut. Välittömästi tämän jälkeen injektiopullosta vedetään 5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta ja lisätään se 100 ml:n infuusionestepussiin tai muuhun sopivaan infuusiopakkaukseen (esim. lasipulloon).

100 mg:n annosta varten käyttökuntoon saatetaan kaksi injektiopulloa 100 ml:n infuusionestepussiin tai muuhun sopivaan infuusiopakkaukseen (esim. lasipulloon). Huom.: Injektiopullossa on 6 %:n ylimäärä, joten 5 ml liuosta vastaa 50 mg:aa vaikuttavaa ainetta.

Käyttökuntoon saatetun infuusioliuoksen pitää olla väriltään oranssia. Jos näin ei ole, liuos on hävitettävä. Parenteraalisesti annettavat valmisteet on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värinmuutosten (esim. vihreä tai musta väri) varalta.

Tigesykliini annetaan laskimoon sille tarkoitettun 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-injektioliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioliuoksella ennen tigesykliini-infuusion antoa ja sen jälkeen. Injisoinnissa käytettävän infuusioliuoksen pitää olla yhteensopiva tigesykliinin ja muiden saman letkun kautta annettavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 6.2).

Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten; käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Yhteensopivia infuusioliuoksia ovat: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioliuos sekä Ringerin laktaatti-injektioliuos.

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

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UAB Norameda  
Meistrų g. 8A  
Vilna 02189  
Liettua

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

43215

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.1.2025

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tigecycline Norameda 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 5 ml Tigecycline Norameda injektionsflaska innehåller 50 mg tigecyklin. Efter beredning innehåller 1 ml 10 mg tigecyklin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning (pulver till infusionsvätska).

Orangefärgat frystorkat pulver.

Beredd lösning är orangefärgad och har ett pH-värde på 5,0-6,5.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Tigecycline Norameda 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 är en startdos på 100 mg följt av 50 mg var 12:e timme i 5 till 14 dagar.

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

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.

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

### *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 svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C), bör dosen tigecyklin reduceras med 50 %. Vuxendos bör reduceras till 25 mg var 12:e timme efter startdosen på 100 mg. Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) bör behandlas med försiktighet och övervakas 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 tigecyklin för barn under 8 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Tigecycline Norameda ska inte ges till barn under 8 år på grund av missfärgning av tänder (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### Administreringssätt

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

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i 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 tetracyklinantibiotika kan vara överkänsliga mot tigecyklin.

## **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 tigecyklin än hos patienter som behandlats med jämförande läkemedel. Orsakerna till dessa resultat är ännu 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 en superinfektion. En patient som utvecklar en försämrad läkning bör övervakas med avseende på upptäckt av superinfektion (se avsnitt 4.8).

Patienter som utvecklar superinfektioner, särskilt nosokomial pneumoni, tycks vara förknippade med ett sämre utfall. Patienterna bör 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 tigecyklin satts in, ska annan antibakteriell behandling övervägas som visat sig effektiv för behandling av den/de specifika infektion/-er som föreligger.

### Anafylaktiska 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. Fall 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 svåra 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 jämförande läkemedel. 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 tigecyklinbehandlade 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 svår 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 tigecyklin 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 tigecyklin är inte fullständigt utredd. Utsöndring via gallan står för cirka 50 % av den totala utsöndringen av tigecyklin. Patienter med kolestas bör därför övervakas noggrant.

Pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan samtliga antibakteriella substanser och kan variera i svårighetsgrad 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 tigecyklin kan resultera i överväxt av icke-känsliga organismer inklusive svamp. Patienter bör övervakas noggrant under behandling (se avsnitt 4.8).

Resultat från tigecyklinstudier på råttor har visat tecken på missfärgning av skelett. Tigecyklin 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 tigecyklin 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 tigecyklin 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 tigecyklin avbrytas.

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

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

#### Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml lösning, 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 tigecyklin 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 tigecyklin kan förlänga både protrombintid (PT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), bör

dock relevanta koagulationstester följas noggrant när tigecyklin ges samtidigt med antikoagulantia (se avsnitt 4.4). Warfarin påverkade inte den farmakokinetiska profilen för tigecyklin.

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

Tigecyklin 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 tigecyklin. Dosjustering är därför inte nödvändig när tigecyklin administreras samtidigt med digoxin.

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

Samtidig användning av tigecyklin och kalcineurinhämmare som takrolimus eller ciklosporin kan leda till en ökning av kalcineurinhämmarnas dalkoncentrationer i serum. Därför ska serumkoncentrationerna av kalcineurinhämmaren övervakas under behandling med tigecyklin för att undvika läkemedelstoxicitet.

Baserat på en studie *in vitro* så är tigecyklin 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 tigecyklin (se avsnitt 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tigecyklin hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Liksom tetracyklinantibiotika, kan också tigecyklin 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).

Tigecyklin ska endast användas under graviditet då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med tigecyklin.

##### Amning

Det är okänt om tigecyklin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Tillgängliga djurdata har visat att tigecyklin/metaboliter från tigecyklin utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tigecyklin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Effekterna av tigecyklin på fertilitet hos människa har inte studerats. Icke kliniska studier utförda med tigecyklin på råttor tyder inte på några skadliga effekter med avseende på fertilitet eller reproduktionsförmåga. Hos honråttor fanns inga substansrelaterade effekter på äggstockar eller brunstcykler vid exponeringar upp till 4,7 gånger den mänskliga dagliga dosen baserat på AUC (se avsnitt 5.3).

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

Yrsel kan 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 tigecyklin i kliniska studier i fas 3 och 4.

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

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

### Lista med biverkningar i tabellform

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga ≥ 1/10</b>	<b>Vanliga ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Sällsynta ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
Infektioner och infestationer		sepsis, septisk chock, pneumoni, abscess, infektioner			
Blodet och lymfsystemet		förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), förlängd protrombintid (PT)	trombocytopeni, förhöjt international normalised ratio (INR)	hypofibrinogenemi	
Immunsystemet					anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner* (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Metabolism och nutrition		hypoglykemi, hypoproteinemi			

Organsystem	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 tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel			
Blodkärl		flebit	tromboflebit		
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar, diarré	abdominell smärta, dyspepsi, anorexi	akut pankreatit (se avsnitt 4.4)		
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 symtom och/eller symtom vid administreringsstället		försämrad läkning, reaktion vid injektionsstället, huvudvärk	inflammation vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, flebit vid injektionsstället		
Undersökningar och provtagningar		förhöjt serumamylas, förhöjda värden av urinämne i blod (BUN)			

\*Biverkningar identifierade efter marknadsföring

#### Beskrivning av ett urval 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 glycylycykliner 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 jämförande läkemedel (5,3 %). Signifikanta skillnader avseende sepsis/septisk chock med tigecyklin (2,2 %) jämfört med jämförande läkemedel (1,1 %) observerades.

Avvikelse i ASAT och ALAT hos tigecyklinbehandlade patienter rapporterades oftare under tiden efter behandlingen än hos patienter som behandlades med jämförande läkemedel, där dessa oftare förekom under behandlingen.

I alla fas 3- och fas 4-studier (cSSTI och cIAI) 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.

### Pediatrik 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 åldern 8 till 11 år med cSSTI (n=15), cIAI (n=24) eller samhällsförvärvad 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 via det nationella rapporteringssystemet:

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 *Proteaeae* och *Pseudomonas aeruginosa*. Patogener från *Proteaeae*-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-spezifika AcrAB effluxpumpen. Minskad känslighet för *Acinetobacter baumannii* har tillskrivits överuttryck av AdeABC-effluxpumpen.

#### Antibakteriell effekt i kombination med andra antibakteriella medel

I studier *in vitro* har antagonism mellan tigecyklin och andra frekvent använda klasser av antibiotika observerats i sällsynta fall.

#### Brytpunkter

Minsta inhibitoriska koncentration (MIC) tolkningskriterier för känslighetstestning för tigecyklin är fastställda i samråd med European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) och finns listade på EMA:s webbplats och är tillgängliga via länken nedan:

[http://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](http://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Stöd för klinisk effekt mot anaeroba bakterier i polymikrobiella intraabdominella infektioner finns, men inget samband kunde påvisas mellan MIC-värden, farmakokinetiska/farmakodynamiska 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 förvärdad 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.

<b>Patogen</b>
<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> * Viridansstreptokocker  <u>Gramnegativa aeroba</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> *  <u>Anaeroba</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
<b>Organismer där förvärvad resistens kan vara ett problem</b>
<u>Gramnegativa aeroba</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Anaerobes</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen†
<b>Naturligt resistenta organismer</b>
<u>Gramnegativa aeroba</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

† Se avsnitt 5.1, *Brytpunkter* ovan.

### Kardiell elektrofysiologi

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

### Pediatrik population

I en öppen studie med multipla stigande doser administrerades tigecyklin (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 tigecyklin 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 beaktas.

## 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 mikrogram/ml). Farmakokinetiska studier i djur och i människa har visat att tigecyklin snabbt distribueras ut i vävnaderna. Hos råttor som fått en eller multipla doser av <sup>14</sup>C-tigecyklin distribuerades radioaktivitet väl till flertalet vävnader med generellt högst exponering i benmärg, spottkörtlar, sköldkörteln, mjälten och njurarna. Medelvärdet av tigecyklins distributionsvolym vid steady state var hos människa 500 till 700 l (7 till 9 l/kg) vilket indikerar att tigecyklin vida 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 2349±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-acetyl metabolit 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 en intravenös infusion. Renalt clearance är ca 13 % av totala clearance. Tigecyklin uppvisar en polyexponentiell eliminering från serum med en genomsnittlig terminal elimineringshalveringstid på 42 timmar 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 övertrycker P-gp, är tigecyklin ett P-gp-substrat. Om en Pgp-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 svårt 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 svårt 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 inkluderade barn i åldern 8–16 år (n=24), som fick singeldoser av tigecyklin (0,5, 1 eller 2 mg/kg, upp till en maxdos 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 en maxdos på 50 mg) var 12:e timme administrerat intravenöst under 30 minuter. Ingen laddningsdos administrerades i dessa studier. Farmakokinetiska parametrar sammanfattas i tabellen nedan.

<b>Dos normaliserad till 1 mg/kg medelvärde ± SD tigecyklin C<sub>max</sub> och AUC hos barn</b>			
Ålder (år)	N	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
<b>Singeldos</b>			
8–11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12–16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
<b>Flerdos</b>			
8–11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* singeldos AUC <sub>0-∞</sub> , flerdos AUC <sub>0-12h</sub>			

Målvärdet AUC<sub>0-12h</sub> hos vuxna efter tillförelse 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 en maxdos 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.

### *Etnicitet*

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

### *Vikt*

Clearance, viktnormaliserat clearance och AUC skilde sig inte märkbart åt mellan patienter med olika kroppsvikt, inklusive patienter som vägde  $\geq 125$  kg. AUC var 24 % lägre hos patienter som vägde  $\geq 125$  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, retikulocyter, 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. 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 föreningsrelaterade effekter på ovarier eller brunstcykel hos honråttor vid exponering upp till 4,7 gånger den humana dygnsdosen baserat på AUC.

Resultat från djurstudier med  $^{14}\text{C}$ -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 bolus administrering 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 belägg för fotosensitivitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Arginin

Saltsyra (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 i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter beredning och spädning har påvisats i 1 timme vid 25 °C. Såvida inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, ska produkten av mikrobiologiska skäl användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstiderna och förvaringsförhållandena.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar för öppnad injektionsflaska.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 ml injektionsflaska av klart och ofärgat typ 1-glas försluten med propp av grå klorbutylgummi och förseglad med en flip-off-försegling av aluminium i kartong.

Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor.

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

Pulvret ska beredas med 5,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringers laktat injektionsvätska, lösning för att uppnå en koncentration på 10 mg/ml tigecyklin. Injektionsflaskan ska försiktigt snurras tills substansen har lösts upp. Därefter ska 5 ml beredd 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 beredda injektionsflaskor till en 100 ml infusionspåse eller annan passande behållare (t.ex. glasflaska), för intravenöst bruk. OBS: Injektionsflaskan innehåller 6 % överskott. 5 ml beredd lösning är således lika med 50 mg aktiv substans.

Den beredda lösningen ska vara orange i färgen. Om den inte är det, ska lösningen kasseras. Parenterala produkter ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning (t.ex. grönt eller svart).

Tigecyklin ska administreras intravenöst genom ett infusionsset eller genom en trevägskran. Om samma intravenösa infusionsset används för olika sekventiella infusioner av flera aktiva substanser ska infusions slangarna sköljas före och efter infusion av tigecyklin 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 tigecyklin 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 Ringers laktat injektionsvätska, lösning.

När administrering sker via en trevägskran har kompatibilitet mellan tigecyklin spädd i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska 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**

UAB Norameda  
Meistrų g. 8A  
Vilnius 02189  
Litauen

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

43215

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

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.1.2025