

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tigecycline EQL Pharma 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektioampulli 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.

Oranssi ”kakku” tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tigecycline EQL Pharma 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 liittyvä jalkainfektio (ks. kohta 4.4)
- komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot.

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

Viralliset suositukset sopivasta antimikrobilääkkeiden käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Aloitusannokseksi suositellaan 100 mg:aa, jonka jälkeen suositeltu annostus on 50 mg joka 12. tunti 5–14 vuorokauden ajan.

Lapset ja nuoret (8–17-vuotiaat)

8–11-vuotiaat lapset: 1,2 mg/kg tigesykliiniä 12 tunnin välein laskimoon. Maksimiannos on 50 mg 12 tunnin välein 5–14 päivän ajan.

12–17-vuotiaat nuoret: 50 mg tigesykliiniä 12 tunnin välein 5–14 päivän ajan.

Hoidon keston on perustuttava infektion vaikeusasteeseen ja sijaintiin sekä potilaan kliiniseen vasteeseen.

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, 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 vähennetään 50 %:lla. Aikuisten annosta vähennetään siten, että 100 mg:n aloitusannoksen jälkeen annetaan 25 mg joka 12. tunti. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavan potilaan hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja seurata hoidon vastetta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä hemodialyysillä saavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Tigecycline EQL Pharma -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 8 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tigecycline EQL Pharma -valmistetta ei pidä käyttää alle 8 vuoden ikäisten lasten hoitoon hampaiden värjäytymisen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

Tigesykliini annetaan infuusiona laskimoon 30–60 minuutin kuluessa (ks. kohdat 4.4 ja 6.6). Pediatriisille potilaille tigesykliini suositellaan annettavaksi 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 tetrasykliiniluokan antibiooteille, saattavat olla yliherkkiä tigesykliinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tigesykliiniryhmän potilailla on havaittu lukumääräisesti korkeampi kuolleisuus vertailuhoitoon verrattuna. Tämä kävi ilmi kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidettiin tigesykliinillä komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita, komplisoituneita intra-abdominaalisia infektioita, diabetekseen liittyviä jalkainfektioita ja sairaalasyntyistä keuhkokuumetta, sekä resistentteihin patogeeneihin liittyvissä tutkimuksissa. Näiden löydösten syyt ovat tuntemattomia, mutta tigesykliinin heikompaan tehoa ja turvallisuutta verrattuna tutkimuksessa käytettyihin verrokkeihin ei voida poissulkea.

Superinfektio

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

Potilaat, joille kehittyy superinfektioita, varsinkin sairaalasyntyinen keuhkokuume, näyttäisivät olevan yhdistettävissä huonompaan hoitotulokseen. Potilaita tulee seurata tarkasti superinfektioiden kehittymisen varalta. Potilaalle, jolla todetaan tigesykliinihoidon aloittamisen jälkeen muu infektio kuin komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio tai komplisoitunut intra-abdominaalinen infektio, tulee harkita vaihtoehdoisen antibiootihoidon aloittamista. Vaihtoehtoiseksi antibiootiksi valitaan valmiste, joka on osoitettu tehokkaaksi kyseis(t)en infektio(tyypin) hoidossa.

Anafylaksia

Tigesykliinillä hoidetuilla potilailla on raportoitu anafylaksiaa/anafylaktoidisia reaktioita (mahdollisesti hengenvaarallisia) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Maksavaurio

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

Tetrasykliiniluokan antibiootit

Glyssylysykliiniluokan antibiootit ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin tetrasykliiniluokan antibiootit. Tigesykliinillä saattaa olla samankaltaisia haittavaikutuksia kuin tetrasykliiniluokan antibiooteilla. Tällaisia voivat olla valoherkkyys, idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio (pseudotumor cerebri), haimatulehdus ja antianaboliset vaikutukset, jotka ovat aiheuttaneet ureatypen lisääntymistä veressä, atsoemiaa, hyperfosfatemiaa ja asidoosia (ks. kohta 4.8).

Haimatulehdus

Tigesykliinihoidon yhteydessä on esiintynyt akuuttia haimatulehdusta (yleisyys: melko harvinainen, ks. kohta 4.8). Akuutti haimatulehdus voi olla vakava. Tigesykliinillä hoidettujen potilaiden kohdalla on otettava huomioon akuutin haimatulehduksen mahdollisuus, jos potilaalla esiintyy siihen viittaavia kliinisiä oireita, löydöksiä tai laboratoriopoikkeavuuksia. Pääosa raportoiduista haimatulehdustapauksista kehittyi vähintään viikon hoidon jälkeen. Tapauksia on raportoitu potilailla, joilla ei ollut riskitekijöitä sairastua haimatulehdukseen. Tigesykliinihoidon lopettamisen jälkeen potilaiden tila tavallisesti kohenee. Tigesykliinin käytön lopettamista tulee harkita niissä tapauksissa, joissa epäillään haimatulehduksen 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

Kokemusta tigesykliinin käytöstä on rajoitetusti potilailla, joilla on vaikeita perussairauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidettiin komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita, yleisin infektioyhtymä tigesykliiniä saaneilla potilailla oli selluliitti (58,6 %) ja seuraavaksi yleisin suuret märkäpesäkkeet (24,9 %). Tutkimuksista oli suljettu pois potilaat, joilla oli vaikea perussairaus, kuten heikentynyt immuunivaste, makuuhaavainfektio tai infektio, joka vaati yli 14 vuorokauden hoidon (esim. nekrotisoiva faskiitti). Tutkimuksiin otettiin mukaan rajoitettu määrä potilaita, joilla oli jokin komplisoiva tekijä, kuten diabetes (25,8 %), perifeerinen verisuonisairaus (10,4 %), suonensisäisten päihteiden väärinkäyttöä (4,0 %) tai HIV-infektio (1,2 %). Vähäistä kliinistä kokemusta on myös niiden potilaiden hoidosta, joilla oli samanaikainen bakteremia (3,4 %). Edellä mainittuja potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Potilaita, joilla oli diabetekseen liittyvä jalkainfektio, tutkittiin suuressa tutkimuksessa. Tutkimustulos osoitti vertailuvalmisteen olevan tigesykliiniä tehokkaampi, joten tigesykliiniä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.1).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidettiin komplisoituneita intra-abdominaalisia infektiota, yleisin infektiotyyppi tigesykliiniä saaneilla potilailla oli komplisoitunut appendisiitti (50,3 %) ja seuraavaksi yleisimmät infektiotyypit olivat komplisoitunut sappirakkotulehdus (9,6 %), suolen perforaatio (9,6 %), intra-abdominaalinen absessi (8,7 %), mahalaukun tai pohjukaissuolen perforaatio (8,3 %), vatsakalvotulehdus (6,2 %) ja komplisoitunut divertikuliitti (6,0 %). Näistä potilaista 77,8 %:lla oli kirurgisesti todettavissa oleva vatsakalvotulehdus. Tutkimuksissa oli rajoitetusti mukana potilaita, joilla oli vaikea perussairaus, kuten heikentynyt immuunivaste, joiden APACHE II-pistemäärä oli > 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 vain vähäistä kokemusta. Siksi edellä mainittuja potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta.

Tigesykliinin yhdistämistä muihin bakteerilääkkeisiin tulee harkita vaikeasti sairailta potilailla, joilla komplisoitunut intra-abdominaalisen infektiota johtuu kliinisesti havaittavasta suolen perforaatiosta, tai potilailla, joilla on alkava sepsis tai septinen shokki (ks. kohta 4.8).

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

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu miltei kaikkien antibioottien käytön yhteydessä. Taudin vaikeusaste voi vaihdella lievästä aina henkeä uhkaavaan. Tämän vuoksi on tärkeää ottaa huomioon tämän diagnoosin mahdollisuus potilailla, joilla esiintyy ripulia minkä tahansa antibiootihoidon 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 kehittymässä 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 käyttöä 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). Huomiota on kiinnitettävä elimistön mahdolliseen kuivumiseen. Pediatrisille potilaille tigesykliini suositellaan annettavaksi 60 minuuttia kestävästä infuusiona.

Lapsilla, kuten myös aikuisilla, vatsakipua raportoidaan esiintyvän usein. Vatsakipu saattaa olla merkki pankreatiitista. Jos potilas sairastuu pankreatiittiin, tigesykliinihoito on lopetettava.

Maksan toimintakokeet, koagulaatio- ja hematologiaparametrit ja amylaasi- ja lipaasiarvot on tarkastettava ennen tigesykliinihoidon aloittamista, ja niitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Tigecycline EQL Pharma -valmistetta ei tule käyttää alle 8-vuotiailla lapsilla, koska tietoja turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole ja koska tigesykliinin käyttöön saattaa liittyä hampaiden pysyvää värjäytymistä (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Varfariinin (25 mg kerta-annos) ja tigesykliinin samanaikainen käyttö terveillä tutkittavilla vähensi R-varfariinin puhdistumaa 40 % ja S-varfariinin puhdistumaa 23 %. AUC kasvoi vastaavasti 68 % ja

29 %. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismeja ei ole vielä selvitetty. Käytettävissä oleva tieto ei viittaa siihen, että tämä yhteisvaikutus aiheuttaisi merkittäviä INR-muutoksia. Koska tigesykliini saattaa pitkittää sekä protrombiiniaikaa (PT) että aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT), asiaankuuluvia koagulaatiotestejä tulisi kuitenkin seurata tarkasti, kun tigesykliiniä annetaan samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa (ks. kohta 4.4). Varfariini ei vaikuttanut tigesykliinin farmakokinetiikkaan.

Tigesykliini ei ole voimakkaasti metaboloituva. Tästä syystä CYP450-isoentsyymejä estävien tai indusoivien vaikuttavien aineiden ei oleteta vaikuttavan tigesykliinin puhdistumaan. *In vitro* tigesykliini ei ole CYP450-entsyymien kilpaileva inhibiittori eikä irreversibeli inhibiittori (ks. kohta 5.2).

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

Antibioottien käyttö yhdessä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa voi alentaa ehkäisyvalmisteiden 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 inhibiittoreiden (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

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tigesykliinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa 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 pitkittää luunmuodostumista toisen raskauspuoliskon aikana altistuneilla sikiöillä ja alle 8-vuotiailla lapsilla johtuen tigesykliinin rikastumisesta kudoksiin, joissa kalsiumin aineenvaihdunta on voimakasta ja joissa muodostuu kalsiumkelaattikomplekseja (ks. kohta 4.4). Tigesykliiniä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa tigesykliinillä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö tigesykliini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tigesykliinin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tigesykliinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat 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-arvon 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

Faasin III ja IV kliinisissä tutkimuksissa tigesykliinillä hoidettuja potilaita, joilla oli komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita ja intra-abdominaalisia infektioita, oli yhteensä 2 393.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät lääkkeeseen liitetyt hoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset olivat korjaantuva pahoinvointi (21 %) ja oksentelu (13 %), jotka ilmaantuivat yleensä hoidon alkuvaiheessa (1.–2. päivänä) ja olivat tavallisesti vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Tigesykliinin käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset löytyvät alla olevasta taulukosta (mukaan lukien kliinisissä tutkimuksissa tapahtuneet ja markkinoille tulon jälkeiset kokemukset):

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot		sepsis / septinen sokki, keuhkokuume, paise, infektiot			
Veri ja imukudos		pitkittynyt aktiivinen partiaalinen trombo-plastiiniaika (APTT), protrombiinijajan 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, hypo-proteinemia			
Hermosto		huimaus			
Verisuonisto		flebiitti	tromboflebiitti		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, oksentelu, ripuli	vatsakipu, dyspepsia, anoreksia	akuutti pankreatiitti (ks. kohta 4.4)		

Maksa ja sappi		kohonnut seerumin aspartaatti-amino-transferaasi (ASAT) sekä kohonnut seerumin alaniiniamino-transferaasi (ALAT), hyperbilirubinemia	keltaisuus, 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 huono paraneminen, pistoskohdan reaktio, päänsärky	pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan turvotus tai pistoskohdan flebiitti		
Tutkimukset		kohonnut seerumin amylaasi, lisääntynyt veren ureatyyppi			
*Haittavaikutus todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen					

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Antibioottiluokan vaikutukset

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

Epäherkkien organismien, kuten sienten, lisääntynyt kasvu (ks. kohta 4.4).

Tetrasykliiniluokan vaikutukset

Glysyylisykliiniluokan antibiootit ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin tetrasykliiniluokan antibiootit. Tetrasykliiniluokan haittavaikutuksia ovat esimerkiksi valoherkkyys, idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio (pseudotumor cerebri), haimatulehdus ja antianaboliset vaikutukset, jotka ovat aiheuttaneet ureatypen lisääntymistä veressä, atotemiaa, asidoosia sekä hyperfosfatemiaa (ks. kohta 4.4).

Tigesykliini saattaa olla yhteydessä kehittymässä olevien hampaiden pysyviin värimuutoksiin (ks. kohta 4.4).

Komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden ja intra-abdominaalisten infektioiden faasin III ja IV kliinisissä tutkimuksissa vakavia haittavaikutuksia, jotka liittyivät infektoihin, raportoitiin useammin tigesykliiniä saaneilla potilailla (7,1 %) kuin vertailulääkkeitä saaneilla potilailla (5,3 %). Tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin sepsiksen/ septisen sokin esiintymisessä tigesykliiniryhmässä (2,2 %) verrattuna vertailulääkkeisiin (1,1 %).

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

Komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden ja intra-abdominaalisten infektioiden faasin III ja IV tutkimuksissa tigesykliiniä saaneista potilaista kuoli 2,4 % (54/2 216) ja aktiivista vertailulääkettä saaneista 1,7 % (37/2 206).

Pediatriset potilaat

Käytävissä olivat hyvin rajoitetut turvallisuustiedot kahdesta farmakokineettisestä tutkimuksesta (ks. kohta 5.2). Uusia tai odottamattomia turvallisuusepäilyjä ei tigesykliinin osalta havaittu näissä tutkimuksissa.

Avoimessa, suurenevan yksittäisannoksen farmakokineettisessä tutkimuksessa tigesykliinin turvallisuutta arvioitiin 25:n iältään 8–16-vuotiaan lapsen hoidossa. Lapset olivat hiljattain parantuneet infektoista. Näiden 25 tutkittavan kohdalla tigesykliinin haittavaikutusprofiili oli yleisesti yhtenäinen aikuisten profiilin kanssa.

Tigesykliinin turvallisuutta tutkittiin myös avoimessa, suurenevan moniannoksen farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui 58 iältään 8–11-vuotiaasta lasta, joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio (n = 15), komplisoitunut intra-abdominaalinen infektio (n = 24) tai avosyntyinen keuhkokuume (n = 19). Näiden 58 tutkittavan kohdalla tigesykliinin haittavaikutusprofiili oli yleisesti yhtenäinen aikuisten profiilin kanssa. Poikkeuksen muodostivat pahoinvointi (48,3 %), oksentelu (46,6 %) ja seerumin kohonnut lipaasipitoisuus (6,9 %), joita esiintyi useammin lapsilla kuin aikuisilla.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55 00034
FIMEA

4.9 Yliannostus

Spesifistä tietoa yliannostuksen hoidosta ei ole. Laskimoon 60 minuutissa annettu 300 mg:n kerta-annos terveillä vapaaehtoisilla 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, joka on glysyylisykliiniantibiootti, estää valkuaisaineiden translaation bakteereissa sitoutumalla ribosomin 30S alayksikköön ja estämällä aminoasyyli-tRNA-molekyylien pääsyn ribosomin A-paikkaan. Tämä estää uusien aminohappotähteiden liittämisen kasvavaan peptidiketjuun.

Tigesykliinin katsotaan yleisesti olevan bakteriostaattinen. Nelinkertaisella MIC:lla (minimum inhibitory concentration) havaittiin pesäkkeiden lukumäärässä 2-login väheneminen *Enterococcus* spp:llä, *Staphylococcus aureuksella* ja *Escherichia colilla*.

Resistenssimekanismi

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

Tigesykliini ei kykene välttämään *Proteeae*-heimon ja *Pseudomonas aeruginosan* kromosomeissa koodattua moniresistenssieffluksipumppua. *Proteeae*-heimon patogeeneit (*Proteus* spp., *Providencia* spp. ja *Morganella* spp.) ovat yleisesti vähemmän herkkiä tigesykliinille kuin muut *Enterobacterales*-bakteerit. Alentunut herkkyys molemmissa ryhmissä on yhdistetty epäspesifisen AcrAB-moniresistenssieffluksipumpun yliekspressioon. *Acinetobacter baumannii*in alentunut herkkyys on yhdistetty AdeABC-effluksipumpun yliekspressioon.

Antibakteerinen aktiivisuus, kun tigesykliini yhdistetään muihin antibakteerisiin aineisiin

In vitro -tutkimuksissa todettiin harvoin antagonismia tigesykliinin ja muiden yleisesti käytettyjen antibioottiluokkien välillä.

Raja-arvot

EUCASTin (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 = resistenti)
<i>Enterobacterales:</i> <i>Escherichia coli</i> ja <i>Citrobacter koseri</i> : ^(†)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C ja G	≤ 0,125	> 0,125

^(†) Tigesykliinin aktiivisuus muita *Enterobacterales*-bakteereja vastaan vaihtelee ollen *Proteus* spp:llä, *Morganella morganiilla* ja *Providencia* spp:llä riittämätön ja muilla lajeilla vaihteleva.

Anaerobisten bakteereiden osalta on kliinistä näyttöä tehosta monimikrobisten intra-abdominaalisten infektioiden hoidossa. mutta korrelaatiota MIC-arvojen, farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen ja kliinisten tulosten välillä ei ole voitu osoittaa. Tästä syystä ei herkkyysraja-arvoa ole annettu. On syytä huomioda, että *Bacteroides*- ja *Clostridium*-sukujen organismien MIC-arvojen vaihteluväli on suuri ja saattaa sisältää arvoja, jotka on saatu tigesykliinipitoisuuden ollessa yli 2 mg/l.

Tigesykliin kliinisestä tehosta enterokokki-infektioissa on rajallista näyttöä. Kliinisissä tutkimuksissa tigesykliinillä on kuitenkin saatu vaste polymikrobisten intra-abdominaalisten infektioiden hoidossa.

Herkkyyys

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri mikrobilajeilla. Paikallinen tieto resistenssilanteesta on suotavaa etenkin vaikeita infektoita hoidettaessa. On välttämätöntä ottaa huomioon asiantuntijan näkemys niissä tapauksissa, joissa paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että aineen hyödyllisyys ainakin jonkin tyyppin infektoissa on kyseenalainen.

Patogeeni
Yleisesti herkät lajit
<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.
Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma
<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> <u>Anaerobit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä †
Luonnostaan resistentit organismit
<u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* lajit, joita vastaan tigesykliinin aktiviteetin on kliinisissä tutkimuksissa katsottu osoittautuneen riittäväksi.

† ks. kohta 5.1, *Raja-arvot* edellä.

Sydämen sähköfysiologia

Tigesykliinin laskimoon annetulla 50 mg:n tai 200 mg:n kerta-annoksella 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 suurenevan moniannoksen 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 kliinisestä vasteesta modifioidun hoitoaikeen mukaisen (mITT) populaation tuloksissa.

Kliininen paraneminen, mITT-populaatio			
	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 annettuja tehotietoja on tarkasteltava varoen, koska tässä tutkimuksessa sallittiin samanaikaiset antibiootit. Lisäksi on huomioitava potilaiden pieni määrä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tigesykliini annetaan laskimoon, ja siksi sen biologinen hyötyosuus on 100 %.

Jakautuminen

In vitro tigesykliinin sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee välillä 71 % ja 89 % pitoisuuksien ollessa kliinisissä tutkimuksissa havaitulla tasolla (0,1-1,0 mikrog/ml). Eläimillä ja ihmisillä suoritetuissa farmakokineettisissä tutkimuksissa tigesykliini jakaantui hyvin kudoksiin. Eläinkokeissa rotilla, jotka saivat yhden tai useampia annoksia ¹⁴C-tigesykliiniä, radioaktiivisuus jakaantui hyvin useimpiin kudoksiin ja suurin kokonaisaltistus todettiin luuytimessä, sylkirauhasissa, kilpirauhasessa, pernassa ja munuaisissa. Ihmisillä tigesykliinin vakaan tilan jakautumistilavuus vaihteli keskimäärin viidestäsadasta seitsemäänsataan litraan (7–9 l/kg) osoittaen, että tigesykliini jakautuu laajalti plasman tilavuutta suurempaan tilavuuteen ja konsentroiduu kudoksiin.

Tietoa siitä, ylittääkö tigesykliini ihmisen veri-aivoestein, ei ole olemassa. Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa, joissa terapeutisena annoksena käytettiin alkuun 100 mg ja sen jälkeen 50 mg joka 12. tunti, seerumin tigesykliinin vakaan tilan C_{max} oli 866 ± 233 ng/ml 30 minuutin infuusiolla ja 634 ± 97 ng/ml 60 minuutin infuusiolla. Vakaan tilan AUC_{0-12h} oli $2\,349 \pm 850$ ng•h/ml.

Biotransformaatio

On arvioitu, että alle 20 % tigesykliinistä metaboloituu ennen erittymistä. Terveissä miespuolisissa vapaaehtoisissa ¹⁴C-leimattu tigesykliini erittyi pääosin muuttumattomana virtsaan ja ulosteeseen, mutta myös glukuronidi- ja N-asetyyli-tigesykliiniä ja tigesykliinin epimeeriä esiintyi.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, ettei tigesykliini estä seuraavien kuuden sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien välittämää metaboliaa kilpailevalla inhibitiolla: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Sen lisäksi tigesykliinillä ei osoittautunut olevan NADPH-riippuvuutta CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A-entsyymien inhibitiolla. Tämä viittaisi siihen, ettei näiden CYP-entsyymien osalta tapahdu mekanismiin perustuvaa inhibitiota.

Eliminaatio

¹⁴C-tigesykliinin annon jälkeen ulosteesta ja virtsasta mitatun kokonaisradioaktiivisuuden perusteella poistuu 59 % annoksesta sapen ja ulosteen kautta ja 33 % erittyy virtsaan. Ensimmäinen poistumisreitti tigesykliinillä on muuttumattomana sapen kautta. Glukuronidaatio ja poistuminen muuttumattomana munuaisten kautta ovat toissijaisia poistumisreittejä.

Laskimoon annetun infuusion jälkeen on tigesykliinin kokonaispuhdistuma 24 l/h. Puhdistuma on munuaisten kautta noin 13 % kokonaispuhdistumasta. Tigesykliini poistuu polyeksponentiaalisesti seerumista ja eliminaation terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on usean annoksen jälkeen 42 tuntia, vaikkakin suurilla yksilöiden välisiä vaihtelevuuksia esiintyy.

In vitro -tutkimukset, joissa käytettiin Caco-2-soluja, osoittavat, että tigesykliini ei inhiboi digoksiinin aineenvaihdunnan kiertoa, mikä viittaa siihen, että tigesykliini ei ole P-glykoproteiinin inhibiittori. Tämä *in vitro* - tutkimustieto on yhteneväinen edellä kuvatun *in vivo* -lääkeaineinteraktiotutkimuksen kanssa, jossa tigesykliinillä ei ollut vaikutusta 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-glykoproteiinin välittämän kuljetuksen mahdollista osuutta tigesykliinin jakautumiseen *in vivo* ei tunneta. P-glykoproteiinin inhibiittoreiden (esim. ketokonatsolin tai siklosporiinin) tai P-glykoproteiinin induktoreiden (esim. rifampisiinin) samanaikainen anto voi vaikuttaa tigesykliinin farmakokinetiikkaan.

Eriyiset potilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikka yhden annoksen jälkeen ei muuttunut potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta. Tigesykliinin systeeminen puhdistuma vähentyi kuitenkin 25 % ja puoliintumisaika piteni 23 % potilailla, joilla oli keskivaikkea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B). Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) vähensi puhdistumaa 55 % ja pidensi puoliintumisaikaa 43 % (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokinetiikka yhden annoksen jälkeen ei muuttunut potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min, n = 6). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa AUC oli 30 % korkeampi kuin yksilöillä, joilla oli normaali munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Farmakokinetiikassa ei ole havaittu eroja terveiden iäkkäiden ja nuorten 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 yksittäisiä annoksia tigesykliiniä (0,5, 1 tai 2 mg/kg; maksimiannos vastaavasti 50, 100 tai 150 mg) annettuna laskimoon 30 minuutin aikana.

Toinen tutkimus tehtiin 8–11-vuotiaille lapsille, jotka saivat useita annoksia tigesykliiniä (0,75, 1 tai 1,25 mg/kg 50 mg:n maksimiannokseen asti) 12 tunnin välein annettuna laskimoon 30 minuutin aikana. Aloitusannosta ei annettu näissä tutkimuksissa. Farmakokineettisten parametrien yhteenveto on annettu alla olevassa taulukossa.

Tigesykliinin C _{max} - ja AUC-arvojen keskiarvo ± keskihajonta lapsilla; annos normalisoitu 1 mg/kg:aan			
Ikä (vuosia)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Yksittäisannos			
8–11	8	3 881 ± 6 637	4 034 ± 2 874
12–16	16	8 508 ± 11 433	7 026 ± 4 088
Moniannos			
8–11	42	1 911 ± 3 032	2 404 ± 1 000

*yksittäisannoksen AUC_{0-∞}, moniannoksen AUC_{0-12h}

Kohde-AUC_{0-12h} aikuisilla suositellun 100 mg aloitusannoksen jälkeen ja 50 mg annoksen antamisen jälkeen 12 tunnin välein oli noin 2 500 ng•h/ml.

Kummassakin tutkimuksessa populaation farmakokineettisessä analyysissä havaittiin, että paino oli tigesykliinin puhdistuman kovariantti 8-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla. Jos 8–11-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 altistuminen kuin niillä aikuisilla, joita hoidetaan hyväksytyillä annoksilla.

Näissä tutkimuksissa useilla lapsilla todettiin aikuispotilaita suurempia C_{max}-arvoja. Tämän takia lapsia ja nuoria hoidettaessa on kiinnitettävä erityistä huomiota tigesykliinin infuusionopeuteen.

Sukupuoli

Puhdistumassa ei ollut kliinisesti oleellisia eroja sukupuolten välillä. AUC oli arviolta 20 % korkeampi naisilla kuin miehillä.

Etninen syntyperä

Etninen syntyperä ei vaikuttanut puhdistumaan.

Paino

Puhdistuma, painon suhteen normalisoitu puhdistuma ja AUC eivät eronneet merkittävästi eripainoisilla potilailla, mukaan lukien ne, joiden paino oli ≥ 125 kg. AUC oli 24 % matalampi potilailla, joiden paino oli ≥ 125 kg. Tietoa ei ole olemassa potilaista, jotka painavat 140 kg tai enemmän.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin tigesykliiniä ihmisen vuorokausiannokseen verrattuna 8- (rotta) tai 10- (koira) kertaisia annoksia (AUC:n perusteella), havaittiin imukudoksen vähenemistä / imusolmukkeiden, pernan ja kateenkorvan atrofiaa. Lisäksi todettiin erytrosyyttien, retikulosyyttien, leukosyyttien ja verihiutaleiden vähenemistä luumen hyposellulaarisuuden seurauksena sekä ruoansulatuskanavan ja munuaisten haittavaikutuksia. Näiden muutosten osoitettiin olevan palautuvia kahden viikon sisällä lääkkeen annon jälkeen.

Rotilla havaittiin luiden värimuutoksia, jotka eivät olleet palautuvia kahden viikon tigesykliiniannostelun jälkeen.

Eläinkokeissa tigesykliini läpäisi istukan ja oli löydettävissä sikiön kudoksista. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa tigesykliini aiheutti rotilla ja kaneilla sikiön painon pienenemistä (johon liittyi viivästynyttä luunmuodostusta). Tigesykliini ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla. 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.

Eläinkokeissa rotilla ¹⁴C-leimattu tigesykliini erittyi nopeasti imettävien rottien maitoon. Suun kautta otetun tigesykliinin rajoitetun biologisen hyötysuhteen vuoksi imetetävät poikaset altistuivat maidon kautta systeemisesti vähän tai ei ollenkaan tigesykliinille.

Eläinkokeita, joissa olisi seurattu tigesykliinin karsinogeenisyyttä eläinten koko eliniän ajan, ei ole suoritettu. Lyhytkestoiset genotoksisuustutkimukset tigesykliinillä ovat olleet negatiivisia.

Boluksena laskimoon annettu tigesykliini on saanut aikaan histamiinivasteen eläinkokeissa. Nämä vaikutukset havaittiin AUC:n perusteella 14- (rotta) ja 3- (koira) kertaisilla annoksilla ihmisen vuorokausiannokseen verrattuna.

Merkkejä fotosensitiivisyydestä ei havaittu rotilla tigesykliinin annon jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arginiini
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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 infuusiopussissa tai esim. lasisessa infuusiopullossa laimennettu tigesykliiniliuos tulee käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas lasinen injektiopullo (5 ml, tyyppin I lasia), jossa harmaa butyylikumitulppa ja alumiinirengas. Tigecycline EQL Pharma toimitetaan 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon 5,3 ml:lla 0,9 % NaCl-injektiooliuosta (9 mg/ml), 5 % dekstroosi-injektiooliuosta (50 mg/ml) tai Ringerin laktaattiliuosta, jolloin tigesykliinin pitoisuudeksi tulee 10 mg/ml. Injektiopulloa pyöritellään varovasti, kunnes lääkevalmiste on liuennut.

Välttömästi tämän jälkeen pullosta otetaan 5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta ja lisätään se 100 ml:n infuusionestepussiin tai esim. lasiseen infuusionestepulloon.

100 mg:n annosta varten saatetaan käyttökuntoon kaksi injektiopulloa ja otetaan molemmista pulloista 5 ml, jotka lisätään 100 ml:n infuusionestepussiin tai esim. lasiseen infuusionestepulloon. Huom. Injektiopullossa on 6 %:n ylimäärä; 5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta vastaa siis 50 mg:aa vaikuttavaa ainetta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen värin tulee olla keltainen tai oranssi. Mikäli näin ei ole, liuos on hävitettävä. Parenteraalisesti annettava valmiste tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten esiintymisen ja värimuutosten varalta (esim. vihreä tai musta väri).

Tigesykliini annetaan laskimoon sille tarkoitettun oman katetrin tai Y-katetrin kautta. Jos samaa katetria käytetään usean vaikuttavan aineen antoon peräkkäisinä infuusioina, tulee katetri huuhdella joko 0,9 % NaCl-liuoksella (9 mg/ml) tai 5 % dekstroosiliuoksella (50 mg/ml) ennen tigesykliini-infuusiota ja sen jälkeen. Injektio tulee tehdä infuusionesteellä, joka on yhteensopiva tigesykliinin ja mahdollisten muiden samaa katetria pitkin annettavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 6.2).

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

Tigecycline EQL Pharman kanssa yhteensopivia laskimoon annettavia infuusionesteitä ovat 0,9 % NaCl-liuos (9 mg/ml), 5 % dekstroosiliuos (50 mg/ml) sekä Ringerin laktaattiliuos.

Annettaessa Y-katetrin kautta 0,9 % NaCl-liuoksella laimennettun tigesykliinin on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien lääkevalmisteiden tai liuottimien kanssa: amikasiini, dobutamiini, dopamiini HCl, gentamisiini, haloperidoli, Ringerin laktaattiliuos, lidokaiini HCl, metoklopramidi, morfiini, noradrenaliini, piperasilliini/tatsobaktaami (EDTA-formulaatio), kaliumkloridi, propofoli, ranitidiini HCl, teofylliini ja tobramysiini.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37824

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.12.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tigecycline EQL Pharma 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.
Orangefärgad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tigecycline EQL Pharma är avsett för vuxna och 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 EQL Pharma 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 tigecyclin 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 tigecyclin var 12:e timme i 5 till 14 dagar.

Behandlingstiden bestäms utifrån svårighetsgraden, infektionens lokalisation 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 kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C), bör dosen tigecyklin reduceras med 50 %. Vuxendosen 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 Tigecycline EQL Pharma för barn under 8 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Tigecycline EQL Pharma 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).

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 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 för att upptäcka en 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 anti-anabola 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 eller laboratorieavvikelser 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 allvarlig 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 tigecyklin-behandlade 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 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 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 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 EQL Pharma 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).

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 enzymer *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 calcineurinhämmare som takrolimus eller ciklosporin kan leda till en ökning av calcineurinhämmarnas dalkoncentrationer i serum. Därför ska serumkoncentrationerna av calcineurinhämmaren övervakas under behandlingen 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 i gravida kvinnor. 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 inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med tigecyklin.

Amning

Det är okänt om tigecyklin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga data hos djur har visat på utsöndring av tigecyklin eller dess metaboliter i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn 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 fördelarna med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av tigecyklin på fertilitet hos människor 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 användandet av 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

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
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	
Immunsystem-sjukdomar					anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner* (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Metabolism och nutrition		hypoglykemi, hypoproteinemi			
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel			
Vaskulära sjukdomar		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)
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		klåda, utslag			allvarliga hudreaktioner, inkl. Steven-Johnsons syndrom*

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		försämrad läkning, reaktioner vid injektionsstället, huvudvärk	inflammation vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, flebit vid injektionsstället		
Utredningar		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 glycylykliner är strukturellt likartade antibiotika i tetracyklinklassen. Biverkningar för antibiotika tillhörande tetracyklinklassen kan inkludera ljuskänslighet, cerebral pseudotumör, pankreatit och anti-anabola 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 tigecyklin-behandlade 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.

Pediatrisk 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 till:

webbplats: 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 kromosomt kodade ospecifika effluxpumpar hos *Proteaeae* och *Pseudomonas aeruginosa*. Patogener från *Proteaeae*-familjen (*Proteus spp.*, *Providencia spp.*, och

Morganella spp.) är vanligen mindre känsliga för tigeicyclin än andra medlemmar av *Enterobacteriales*. 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.

Antibakteriell effekt i kombination med andra antibakteriella medel

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

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 (känslig)	> R (resistent)
<i>Enterobacteriales:</i> <i>Escherichia coli</i> och <i>Citrobacter koseri</i> :(†)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> -grupp A, B, C och G	≤ 0,125	> 0,125

(†) Mot andra *Enterobacteriales* har tigeicyclin varierad aktivitet från otillräcklig mot *Proteus spp.*, *Morganella morganii* och *Providencia spp.* till varierande mot andra stammar.

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

Begränsat stöd finns för tigeicyclins kliniska effekt mot enterokocker. Polymikrobiella intra-abdominella infektioner har dock visat sig svara på behandling med tigeicyclin 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 allvarliga infektioner. Expertrådgivning bör sökas vid behov då den lokala förekomsten av resistens är sådan att substansens användning kan ifrågasättas vid vissa infektioner.

Patogen
Vanligen känsliga organismer
<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 <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.
Organismer där förvärvad resistens kan vara ett problem
<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>Anaeroba</u> <i>Bacteroides fragilis</i> gruppen†
Naturligt resistenta organismer
<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.

Kliniskt tillfrisknande, mITT-population			
	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 multippla doser av ¹⁴C-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 ¹⁴C-tigecyklin till manliga friska frivilliga var oförändrad tigecyklin det primära ¹⁴C-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 enzymer.

Eliminering

Efter administrering av ¹⁴C-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 eliminerings sättet för tigeicyklin gallutsöndring av oförändrad tigeicyklin. Glukuronidering och renal utsöndring av oförändrad tigeicyklin är sekundära vägar.

Totala clearance av tigeicyklin är 24 l/h efter en intravenös infusion. Renalt clearance är ca 13 % av totala clearance. Tigeicyklin 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 tigeicyklin inte hämmar utflödet av digoxin, vilket tyder på att tigeicyklin inte är en P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare). Denna *in vitro*-information är förenlig med den bristande effekt av tigeicyklin 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 tigeicyklin ett P-gp-substrat. Om en P-gp-medierad transport av tigeicyklin 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 tigeicyklin.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion

Den farmakokinetiska dispositionen av tigeicyklin efter singel dos påverkades inte hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Systemisk clearance av tigeicyklin reducerades dock med 25 % respektive 55 %, och halveringstiden för tigeicyklin 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 tigeicyklin 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

Tigeicyklins farmakokinetiska egenskaper har undersökts i två studier. Den första studien enrullade barn i åldern 8–16 år (n=24), som fick singeldoser av tigeicyklin (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 tigeicyklin (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 tigeicyklin C_{max} och AUC hos barn			
Ålder (år)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Singeldos			
8–11	8	3 881 ± 6 637	4 034 ± 2 874
12–16	16	8 508 ± 11 433	7 026 ± 4 088
Flerdos			
8–11	42	1 911 ± 3 032	2 404 ± 1 000

* singeldos AUC_{0-∞}, flerdos AUC_{0-12h}

Målvärdet AUC_{0-12h} 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 tigeicyklin hos barn i åldern 8 år eller äldre. En dosregimen på 1,2 mg/kg tigeicyklin 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_{max} -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, viktnormaliserat 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. Ingen 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. 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 ^{14}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 carcinogen 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

Arginin

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Följande aktiva substanser får inte ges samtidigt genom samma trevägskran som tigeicyklin: 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 tigeicyklin användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml injektionsflaska av klar Typ I glas försluten med grå butylgummipropp och avtagbart skydd av aluminium. Tigecycline EQL Pharma distribueras i injektionsflaskor om 10 stycken per förpackning.

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, Ringer laktat, lidokainhydroklorid, metoklopramid, morfin, noradrenalin, piperacillin/tazobaktam (EDTA-formulering), kaliumklorid, propofol, ranitidinhydroklorid, teofyllin och tobramycin.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37824

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.12.2022