

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tigecyklin AmaroX 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 5 ml Tigecyklin AmaroX 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 för infusion).

Orangefärgad, lyofiliserad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Tigecyklin AmaroX 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 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 %. Vuxendos bör reduceras till 25 mg var 12:e timme efter startdosen på 100 mg. Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) bör behandlas med försiktighet och bedömas med avseende på behandlingssvar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tigecyklin AmaroX för barn under 8 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Tigecyklin AmaroX 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).

Den beredda lösningen ska vara klargul till orange. 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 undersökas 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/anafylaktoida reaktioner

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

Leversvikt

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

Antibiotika tillhörande tetracyklinklassen

Antibiotika av klassen glycylycykliner är strukturellt likartade antibiotika i tetracyklinklassen. Tigecyklin kan ha likartade biverkningar som antibiotika tillhörande tetracyklinklassen. 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 och laboratorievärden som tyder på akut pankreatit. De flesta av de rapporterade fallen utvecklades efter minst en veckas behandling. Fallen har rapporterats hos patienter utan kända riskfaktorer för pankreatit. Patienten blir vanligtvis bättre efter att behandlingen med tigecyklin avbrutits. Vid misstänkt pankreatit bör man överväga att avbryta behandlingen med tigecyklin.

Koagulopati

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

Underliggande sjukdomar

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

I kliniska studier av cSSTI var den vanligaste infektionstypen hos tigecyklinbehandlade patienter cellulit (58,6 %) följt av större abscesser (24,9 %). Patienter med 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 %), ventrikeleller 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).

Pediatrisk population

Den kliniska erfarenheten av användning av tigecyklin för behandling av infektioner hos pediatriska 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 pediatriska 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.

Tigecyklin AmaroX 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 hjälpmännen

Tigecyklin AmaroX innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml lösning. Patienter som äter en natriumfattig kost kan informeras om att det här läkemedlet 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 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 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 behandling av gravida kvinnor med tigecyklin. Studier på djur har visat på reproduktionstoxicitet (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 inte känt om tigecyklin eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. 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 huruvida amningen ska avbrytas eller avbryta/avstå från tigecyklinbehandling med beaktande av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Systemorgan-klass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från 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	
Immunsystemet					Anafylaktisk a/ anafylaktoida reaktioner* (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Metabolism och nutrition		Hypoglykemi, hypoproteinemi			
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel			
Blodkärlet		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		Klåda, utslag			Allvarliga

subkutan vävnad					hudreaktioner, inkl. Steven-Johnsons syndrom*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Försämrad läkning, reaktioner vid injektionsstället, huvudvärk	Inflammation vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, flebit vid injektionsstället		
Undersökningar		Förhöjt serumamylas, förhöjda värden av urinämne i blod (BUN)			
*Biverkningar identifierade efter marknadsföring					

Beskrivning av 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 glycylicykliner 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) eller fixt läkemedelsutslag.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Ingen specifik information angående behandling av överdosing 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 ickespecifika 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

Tolkningskriterierna för MIC (minimum inhibitory concentration) för resistensbestämning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för tigecyklin och kan hittas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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. 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 intra-abdominella infektioner har dock visat sig svara på behandling med tigecyklin i kliniska studier.

Känslighet

Förekomst av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för enskilda stammar och lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, särskilt vid behandling av 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
<i>Gramnegativa aeroba</i> <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.

Pediatrisk 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 samtida 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 multipla doser av ¹⁴C-tigecyklin distribuerades radioaktivitet väl till flertalet vävnader med generellt högst exponering i benmärg, spottkörtlar, sköldkörteln, mjälten och njurarna. Medelvärde av tigecyklins distributionsvolym vid steady state var hos människa 500 till 700 l (7 till 9 l/kg) vilket indikerar att tigecyklin 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-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 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 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 h efter upprepad dosering, men stora interindividuella variationer förekommer.

In vitro-studier där Caco-2-celler har använts indikerar att tigecyklin inte hämmar utflödet av digoxin, vilket tyder på att tigecyklin inte är en P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare). Denna in vitroinformation är förenlig med den bristande effekt av tigecyklin på digoxinclearance 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-gpsubstrat. 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 singel dos påverkades inte hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Systemisk clearance av tigecyklin reducerades dock med 25 % respektive 55 %, och halveringstiden för tigecyklin förlängdes med 23 % respektive 43 %, hos patienter med måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B och C) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

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

Dos normaliserad till 1 mg/kg medelvärde $\pm$ SD tigecyklin $C_{\max}$ och AUC hos barn			
Ålder (år)	N	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
Singeldos			
8 – 11	8	3881 $\pm$ 6637	4034 $\pm$ 2874
12 – 16	16	8508 $\pm$ 11433	7026 $\pm$ 4088
Flerdos			
8 – 11	42	1911 $\pm$ 3032	2404 $\pm$ 1000
* singeldos AUC _{0-8h} , 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 tigecyklin hos barn i åldern 8 år eller äldre. En dosregimen på 1,2 mg/kg tigecyklin var 12:e timme (till maxdosen på 50 mg var 12:e timme) för barn i åldern 8 till <12 år och på 50 mg var 12:e timme för ungdomar i åldern 12 till <18 år skulle troligen resultera i exponeringar jämförbara med dem som observerats hos vuxna som behandlats med den godkända dosregimen.

Högre $C_{\max}$ -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, viktnormaliserad clearance och AUC skilde sig inte märkbart åt mellan patienter med olika kroppsvikt, inklusive patienter som vägde ≥ 125 kg. AUC var 24 % lägre hos patienter som vägde ≥ 125 kg. 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 råttor 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 råttor efter två veckors dosering.

Djurstudier indikerar att tigecyklin passerar placenta och återfinns i fostervävnad. Minskad fostervikt hos råttor och kanin (associerat med försenad förbening) har observerats i reproduktionstoxikologiska studier med tigecyklin. Tigecyklin var inte teratogent i råttor eller kanin. Tigecyklin påverkade inte parning eller fertilitet hos råttor 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 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

Laktosmonohydrat
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

6.3 Hållbarhet

18 månader

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml rörformad injektionsflaska av klart glas, typ I, med grå bromobutylgummipropp, aluminiumförsegling och orange snäpplock.

Förpackningsstorlek: en eller tio injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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 tigecyklin. 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 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).

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 infusionslangarna spolas 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. Ej använt läkemedel och 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 tigecyklin spädd i natriumklorid 9 mg/ml för injektion och följande läkemedel och spädningsvätskor 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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66292

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-08-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-08