

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tigecycline Accord 50 mg pulver til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 5 ml Tigecycline Accord-hætteglas indeholder 50 mg tigecyclin. Efter opløsning indeholder 1 ml, 10 mg tigecyclin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning (pulver til infusionsvæske).

Orange masse eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tigecycline Accord er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og hos børn i alderen fra otte år og opefter (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI) med undtagelse af diabetiske fodinfektioner (se pkt. 4.4);
- Komplicerede intraabdominale infektioner (cIAI).

Tigecycline Accord bør kun bruges i situationer, hvor andre antibiotika ikke er egnede (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibiotika.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis er en initialdosis på 100 mg efterfulgt af 50 mg hver 12. time i 5 til 14 dage.

Børn og unge (8 til 17 år)

Tigecycline Accord må kun anvendes til behandling af patienter på 8 år og opefter efter samråd med en læge, der har relevant erfaring med behandling af infektionssygdomme.

Børn i alderen 8 til <12 år: 1,2 mg/kg tigecyclin intravenøst hver 12. time op til en maksimumdosis på 50 mg hver 12. time i 5 til 14 dage.

Unge i alderen 12 til <18 år: 50 mg tigecyclin hver 12. time i 5 til 14 dage.

Behandlingsvarigheden afhænger af infektions sværhedsgrad, infektionsstedet og patientens kliniske respons.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A og Child Pugh B).

Hos patienter (inklusive pædiatriske patienter) med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) skal tigecyclin-dosis reduceres med 50 %. Voksendosis skal reduceres til 25 mg hver 12. time efter en initialdosis på 100 mg. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C), og de skal monitoreres nøje, hvad angår behandlingsrespons (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, som er i hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af Tigecycline Accord hos børn under 8 år er ikke blevet undersøgt. Der foreligger ingen data. Tigecycline Accord må ikke anvendes til børn under 8 år på grund af misfarvning af tænderne (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administration

Tigecyclin administreres kun som intravenøs infusion over 30 til 60 minutter (se pkt. 4.4 og 6.6). Hos pædiatriske patienter skal tigecyclin helst administreres som en infusion over 60 minutter (se pkt. 4.4).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter, som er overfølsomme over for antibiotika i tetracyclinklassen, kan være overfølsomme over for tigecyclin.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I kliniske forsøg med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI), komplicerede intraabdominale infektioner (cIAI), diabetiske fodinfektioner, nosokomial pneumoni og forsøg med resistente patogener er der observeret en numerisk højere mortalitetsrate hos patienter, som fik tigecyclin, i forhold til patienter i behandling med komparator. Årsagerne til disse fund er stadig ukendte, men dårligere effekt og sikkerhed end forsøgskomparatorerne kan ikke udelukkes.

Superinfektion

I kliniske forsøg med patienter med cIAI er dårlig heling af operationssår blevet forbundet med superinfektion. Patienter med dårlig sårheling bør derfor monitoreres for superinfektion (se pkt. 4.8).

Patienter, som udvikler superinfektioner, især nosokomial pneumoni, synes at have dårligere udfald. Patienterne skal overvåges nøje for udvikling af superinfektioner. Hvis der identificeres et infektionsfokus ud over cSSTI eller cIAI efter initieret behandling med tigecyclin, skal det overvejes at påbegynde anden antibakteriel behandling, som har vist sig at være effektiv til behandling af den specifikke infektionstype.

Anafylaksi

Der har været indberetninger om anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, potentielt livstruende, ved tigecyclin (se pkt. 4.3 og pkt. 4.8).

Leversvigt

Der har været indberetninger om leverskade med hovedsageligt kolestatisk mønster hos patienter i behandling med tigecyclin, herunder nogle tilfælde af leversvigt med fatal udgang. Skønt leversvigt kan forekomme hos patienter behandlet med tigecyclin på grund af underliggende sygdomme eller anden samtidig medicinering, bør en mulig indvirkning af tigecyclin overvejes (se pkt. 4.8).

Antibiotika i tetracyclinklassen

Antibiotika i glycylyclinklassen har samme struktur som antibiotika i tetracyclinklassen. Tigecyclin kan have bivirkninger, som ligner dem, der forekommer i forbindelse med antibiotika i tetracyclinklassen. Det kan være bivirkninger som lysfølsomhed, pseudotumor cerebri, pankreatitis og antianabolsk handling, som medfører øget BUN, azotæmi, acidose og hyperfosfatæmi (se pkt. 4.8).

Pankreatitis

Der er forekommet akut pankreatitis, som kan være alvorlig (hyppighed: ikke almindelig), i forbindelse med tigecyclinbehandling (se pkt. 4.8). Diagnosen akut pankreatitis bør overvejes hos patienter i tigecyclinbehandling, som udvikler kliniske symptomer, tegn eller unormale laboratorieværdier, som kunne tyde på akut pankreatitis. De fleste af de rapporterede tilfælde udvikledes efter mindst en uges behandling. Tilfældene er set hos patienter uden kendte risikofaktorer for pankreatitis. Patienterne får det almindeligvis bedre efter ophør med tigecyclin. Det bør overvejes at stoppe behandlingen med tigecyclin i de tilfælde, hvor udvikling af pankreatitis kan mistænkes.

Koagulopati

Tigecyclin kan forlænge både protrombintiden (PT) og den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT). Der er desuden rapporteret om hypofibrinogenæmi i forbindelse med brug af tigecyclin. Derfor skal blodkoagulationsparametre, såsom PT eller en anden passende antikoagulationstest, herunder fibrinogen i blodet, monitoreres inden initiering af behandling med tigecyclin samt regelmæssigt under behandlingen. Det anbefales at udvise særlig forsigtighed hos alvorligt syge patienter og hos patienter, som samtidig bruger antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Underliggende sygdomme

Erfaringen med brug af tigecyclin til behandling af infektioner hos patienter med alvorlige underliggende sygdomme er begrænset.

Den hyppigste infektionstype hos tigecyclin-behandlede patienter i kliniske forsøg med cSSTI var cellulitis (58,6 %), efterfulgt af svære abscesser (24,9 %). Patienter med svær grundsygdom, f.eks. patienter med svækket immunforsvar, patienter med liggesårsinfektioner eller patienter med infektioner, som krævede over 14 dages behandling (f.eks. nekrotiserende fasciitis), blev ikke inkluderet. Der blev inkluderet et begrænset antal patienter med komorbide faktorer, f.eks. diabetes (25,8 %), perifer vaskulær sygdom (10,4 %), intravenøst stofmisbrug (4,0 %) og positiv HIV-infektion (1,2 %). Der foreligger også begrænset erfaring med behandling af patienter med samtidig bakteriæmi (3,4 %). Der tilrådes derfor forsigtighed ved behandling af sådanne patienter. Resultaterne af et stort forsøg hos patienter med diabetisk fodinfektion har vist, at tigecyclin var mindre effektivt end det stof, det blev sammenlignet med. Derfor anbefales tigecyclin ikke til brug hos disse patienter (se pkt. 4.1).

I kliniske forsøg med cIAI var den mest almindelige infektionstype hos tigecyclin-behandlede patienter kompliceret blindtarmsbetændelse (50,3 %), efterfulgt af andre diagnoser, som ikke blev rapporteret så ofte, f.eks. kompliceret galdeblærebetændelse (9,6 %), tarmperforation (9,6 %),

intraabdominale abscesser (8,7 %), ventrikelperforation eller perforation af duodenalsår (8,3 %), peritonitis (6,2 %) samt kompliceret divertikulitis (6,0 %). Af disse patienter havde 77,8 % kirurgisk synlig peritonitis. Et begrænset antal patienter med svær sygdom, f.eks. patienter med svækket immunforsvar, patienter med APACHE II-scoring > 15 (3,3 %) eller multiple intraabdominale abscesser (11,4 %), som var synlige ved kirurgisk indgreb. Der foreligger også begrænset erfaring med behandling af patienter med samtidig bakteriæmi (5,6 %). Der tilrådes derfor forsigtighed ved behandling af sådanne patienter.

Det skal nøje overvejes at anvende kombinations-antibakteriel terapi, hvis tigecyclin administreres til alvorligt syge patienter med cIAI sekundært til klinisk tydelig tarmperforation eller patienter med begyndende sepsis eller septisk shock (se pkt. 4.8).

Effekten af kolestase i tigecyclins farmakokinetik er ikke fuldstændigt fastlagt. Af tigecyclins samlede ekskretion udskilles ca. 50 % via galden. Patienter med kolestase skal derfor monitoreres nøje.

Der foreligger rapporter om pseudomembranøs colitis i forbindelse med næsten alle antibakterielle midler, og sygdommen kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Det er derfor vigtigt at tage højde for denne diagnose hos patienter med diarré, som er opstået under eller efter administration af et hvilket som helst antibakterielt middel (se pkt. 4.8).

Brugen af tigecyclin kan forårsage overvækst af ikke-følsomme organismer, herunder svampe. Patienterne skal derfor monitoreres nøje under behandling (se pkt. 4.8).

Resultater fra rotteforsøg med tigecyclin har påvist knoglemisfarvning. Tigecyclin kan være forbundet med permanent misfarvning af tænder hos mennesker, hvis det anvendes under tandudviklingen (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Den kliniske erfaring med brug af tigecyclin til behandling af infektioner hos pædiatriske patienter i alderen 8 år og opefter er meget begrænset (se pkt. 4.8 og 5.1). Anvendelse hos børn skal derfor begrænses til de kliniske situationer, hvor der ikke findes nogen alternativ antibakteriel behandling.

Kvalme og opkastning er meget almindelige bivirkninger hos børn og unge (se pkt. 4.8). Der skal udvises opmærksomhed med hensyn til mulig dehydrering. Hos pædiatriske patienter skal tigecyclin helst administreres som en infusion over 60 minutter.

Abdominalsmerter er en almindelig rapporteret bivirkning hos børn ligesom hos voksne. Abdominalsmerter kan være tegn på pankreatitis. Hvis der udvikles pankreatitis, skal tigecyclin seponeres.

Leverfunktion, koagulationsparametre, hæmatologiske parametre, amylase og lipase skal monitoreres inden initiering af behandling med tigecyclin samt regelmæssigt under behandlingen.

Tigecycline Accord bør ikke bruges til børn under 8 år på grund af mangel på data om sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe, og fordi tigecyclin kan være forbundet med permanent misfarvning af tænderne (se pkt. 4.8).

Tigecycline Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, og er derfor stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er kun udført interaktionsundersøgelser med voksne.

Samtidig administration af tigecyclin og warfarin (enkeltdosis på 25 mg) til raske forsøgspersoner viste et fald i clearance af R-warfarin og S-warfarin på 40 % og 23 % og en stigning i AUC på henholdsvis 68 % og 29 %. Mekanismen bag denne interaktion er stadig ikke klarlagt. Tilgængelige data tyder ikke på, at denne interaktion kan forårsage signifikante ændringer i INR (International Normalised Ratio). Men eftersom tigecyclin muligvis forlænger både protrombintiden (PT) og den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT), skal de relevante koagulationstest monitoreres nøje, når tigecyclin administreres samtidigt med antikoagulantia (se pkt. 4.4). Warfarin påvirkede ikke tigecyclins farmakokinetiske profil.

Tigecyclin metaboliseres ikke udtalt. Tigecyclins clearance forventes derfor ikke at blive påvirket af aktive stoffer, som hæmmer eller inducerer aktiviteten af disse CYP450 isoformer (se pkt. 5.2). *In vitro* er tigecyclin hverken en kompetitiv eller irreversibel inhibitor af CYP450 enzymer (se pkt. 5.2).

Den anbefalede tigecyclin-dosis påvirkede ikke hastigheden eller omfanget af absorptionen og heller ikke clearance af digoxin (0,5 mg efterfulgt af 0,25 mg dagligt), når lægemidlet blev administreret til raske voksne. Digoxin påvirkede ikke tigecyclins farmakokinetiske profil. Det er derfor ikke nødvendigt at foretage dosisjustering, når tigecyclin administreres samtidigt med digoxin.

Samtidig brug af antibiotika og perorale antikonceptiva kan gøre perorale antikonceptiva mindre effektive.

Samtidig brug af tigecyclin og calcineurinhæmmere, herunder tacrolimus eller ciclosporin, kan føre til en stigning i dalkoncentrationerne af calcineurinhæmmerne. Derfor skal serumkoncentrationerne af calcineurinhæmmerne monitoreres under behandling med tigecyclin for at undgå lægemiddeltoksicitet.

Baseret på et *in vitro* studie er tigecyclin et P-glykoprotein-(P-gp-) substrat. Samtidig administration af P-gp-hæmmere (f.eks. ketoconazol eller ciclosporin) eller P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin) kunne påvirke farmakokinetikken af tigecyclin (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen eller kun en begrænset mængde data med anvendelsen af tigecyclin til gravide. Dyreforsøg har påvist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Ligesom andre antibiotika i tetracyclinklassen inducerer tigecyclin muligvis også permanente tanddefekter (misfarvning og emaljedefekter) og en forsinket ossifikation hos fostre, som eksponeres *in utero* i den sidste halvdel af gestationen, samt hos børn under otte år på grund af berigelsen i væv med en høj calciumomsætning og dannelsen af calcium-kelatkomplekser (se pkt. 4.4). Tigecyclin må ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med tigecyclin.

Amning

Det er ukendt, om tigecyclin/metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige data fra dyr har påvist udskillelse af tigecyclin/metabolitter i mælk (se pkt. 5.3). Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Der skal tages en beslutning om, hvorvidt amningen skal afbrydes, eller om tigecyclin-behandlingen skal seponeres/undgås, idet der tages højde for barnets fordele ved amningen og kvindens fordele ved tigecyclin-behandlingen.

Fertilitet

Virksomheden af tigecyclin på human fertilitet er ikke blevet undersøgt. Non-kliniske studier med tigecyclin hos rotter tyder ikke på skadelige virkninger, hvad angår fertilitet eller reproduktionsevne. Hos hunrotter var der ingen substansrelateret virkning på ovarier eller løbetid ved en eksponering, der var 4,7 gange højere end den daglige dosis til mennesker baseret på AUC (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Svimmelhed kan forekomme, og dette kan have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé over sikkerhedsprofil

Det samlede antal patienter med cSSTI og cIAI, som blev behandlet med tigecyclin i fase III-og IV kliniske studier, var 2.393.

De hyppigste lægemiddelrelaterede bivirkninger, opstået under behandling, i kliniske forsøg var reversibel kvalme (21 %) og opkastning (13 %), som ofte viste sig tidligt (på 1.-2. behandlingsdag) og som generelt var lette eller moderate i sværhedsgrad.

Nedenstående tabel angiver bivirkninger indberettet på tigecyclin fra både kliniske undersøgelser og efter markedsføring:

Tabel over bivirkninger

<i>Systemorgan- klasse</i>	<i>Meget almindelig $\geq$ 1/10</i>	<i>Almindelig $\geq$ 1/100 til $<$ 1/10</i>	<i>Ikke almindelig $\geq$ 1/1.000 til $<$ 1/100</i>	<i>Sjælden $\geq$ 1/10.000 til $<$ 1/1.000</i>	<i>Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)</i>
Infektioner og parasitære sygdomme		sepsis/septisk shock, pneumoni, absces, infektioner			
Blod- og lymfesystem		forlænget aktiveret partiell thromboplastintid (aPTT), forlænget prothrombintid (PT)	thrombocytopeni, øget INR (international normalised ratio)	hypofibrino genæmi	
Immunsystemet					anafylaktiske/ anafylaktoide reaktioner* (se pkt. 4.3 og 4.4)
Metabolisme og ernæring		hypoglykæmi, hypoproteinæmi			
Nervesystemet		svimmelhed			
Vaskulære sygdomme		flebitis	tromboflebitis		
Mave- tarmkanalen	kvalme, opkastning, diarré	abdominalsmerter, dyspepsi, anoreksi	akut pankreatitis (se pkt. 4.4)		
Lever og galdeveje		forhøjet aspartat- aminotransferase (ASAT) i serum, og forhøjet alanin- aminotransferase	gulsot, leverskader, ofte kolestatisk		leversvigt* (se pkt. 4.4)

<i>Systemorgan- klasse</i>	<i>Meget almindelig $\geq$ 1/10</i>	<i>Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$</i>	<i>Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$</i>	<i>Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$</i>	<i>Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)</i>
		(ALAT) i serum, hyperbilirubinæmi			
Hud og subkutane væv		pruritus, udslæt			svære hudreaktioner, herunder Stevens- Johnson syndrom*
Almene sygdomme og reaktioner på administrations- stedet		dårlig sårheling, reaktion ved injektionsstedet, hovedpine	inflammation ved injektionsstedet, smerte ved injektionsstedet, ødem ved injektionsstedet, flebitis ved injektionsstedet		
Undersøgelser		forhøjet amylase i serum, øget urinkvælstof (BUN)			
*ADR identificeret efter markedsføring					

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger ved antibiotikaklassen

Pseudomembranøs colitis, som kan variere fra let til livstruende (se pkt. 4.4).

Overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer, herunder svampe (se pkt. 4.4).

Bivirkninger ved tetracyclinklassen

Antibiotika i glycylyclinklassen har samme struktur som antibiotika i tetracyclinklassen. Bivirkninger i tetracyclinklassen kan omfatte lysfølsomhed, pseudotumor cerebri, pankreatitis og anti-anabolsk virkning, som kan føre til forhøjet BUN, azotæmi, acidose og hyperfosfatæmi (se pkt. 4.4).

Tigecyclin kan være forbundet med permanent misfarvning af tænderne, hvis det anvendes under tandudviklingen (se pkt. 4.4).

I fase III- og IV- kliniske studier med patienter med cSSTI og cIAI blev der oftere rapporteret om infektionsrelaterede, alvorlige reaktioner hos forsøgspersoner, som blev behandlet med tigecyclin (7,1 %) i forhold til komparatorer (5,3 %). Der blev observeret signifikante forskelle i sepsis/septisk shock med tigecyclin (2,2 %) i forhold til komparatorer (1,1 %).

Der blev oftere rapporteret om abnorme ASAT- og ALAT-værdier hos tigecyclin-behandlede patienter i perioden efter behandling end hos de patienter, som blev behandlet med komparator, hvilket oftere fandt sted under behandling.

I alle Fase 3 og Fase 4 (cSSTI- og cIAI) forsøg døde 2,4 % (54 ud af 2.216) af de patienter, som fik tigecyclin, og 1,7 % (37 ud af 2.206) af de patienter, som fik aktive komparatorer.

Pædiatrisk population

Der er kun meget begrænsede sikkerhedsdata fra 2 farmakokinetiske studier (se pkt. 5.2). Der blev ikke observeret nye eller uventede sikkerhedsmæssige problemstillinger med tigecyclin i disse studier.

I et åbent farmakokinetisk enkeltdosisstudie blev tigecyclins sikkerhed undersøgt ved stigende doser hos 25 børn i alderen 8 til 16 år, som kort forinden var kommet sig efter en infektion.

Bivirkningsprofilen for tigecyclin hos disse 25 forsøgspersoner var generelt i overensstemmelse med bivirkningsprofilen hos voksne.

Tigecyclins sikkerhed blev også undersøgt ved stigende doser i et åbent farmakokinetisk flerdosisstudie hos 58 børn i alderen 8 til 11 år med cSSTI (n=15), cIAI (n=24) eller pneumoni erhvervet udenfor sygehus (n=19). Tigecyclins bivirkningsprofil hos disse 58 forsøgspersoner var generelt i overensstemmelse med bivirkningsprofilen hos voksne med undtagelse af kvalme (48,3 %), opkastning (46,6 %) og forhøjet serumlipase (6,9 %), som sås med større hyppighed hos børn end hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen specifikke oplysninger om behandlingen af en overdosis. Intravenøs administration af tigecyclin ved en enkelt dosis på 300 mg i løbet af 60 minutter hos raske frivillige resulterede i en øget forekomst af kvalme og opkastning. Tigecyclin fjernes ikke i signifikante mængder ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, tetracycliner, ATC-kode: J01AA12.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Tigecyclin, som er et glycylcyclinantibiotikum, hæmmer proteintranslation i bakterier ved at binde sig til den 30S-ribosomale subenhed og blokere tilførslen af amino-acyl-tRNA-molekyler til ribosomets A-site. Dette forhindrer inkorporeringen af aminosyre-rester i forlængede peptidkæder.

Generelt betragtes tigecyclin som bakteriostatisk. Ved 4 gange den mindste hæmmende koncentration (MIC) blev der observeret en 2-log-reduktion i kolonitællinger med tigecyclin til behandling af *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Resistensmekanisme

Tigecyclin er i stand til at overvinde de to store tetracyklinresistensmekanismer, ribosomal beskyttelse og effluks. Der er påvist krydsresistens mellem tigecyclin og minocyklinresistente isolater blandt *Enterobacterales* på grund af multistof-resistens-effluxpumper. Der er ingen målbaseret krydsresistens mellem tigecyclin og de fleste antibiotikaklasser.

Tigecyclin er sårbart over for kromosomalt indkodede multistof-efflukspumper for *Proteae* og *Pseudomonas aeruginosa*. Patogener i *Proteae*-gruppen (*Proteus* spp., *Providencia* spp. og *Morganella* spp.) er generelt mindre følsomme over for tigecyclin end andre medlemmer af *Enterobacterales*. Den nedsatte følsomhed i begge grupper er blevet tilskrevet overekspression af den ikke-specifikke AcrAB-efflukspumpe til flere lægemidler. Nedsat følsomhed over for *Acinetobacter baumannii* er blevet tilskrevet overekspression af AdeABC efflukspumpen.

Antibakteriel aktivitet i kombination med andre antibiotika

Der er sjældent påvist antagonisme i *in-vitro* forsøg mellem tigecyclin og andre almindeligt anvendte antibiotikagrupper.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for tigecyclin og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

For anaerobe bakterier er der klinisk evidens for effekt over for polymikrobielle intra-abdominale infektioner men ingen korrelation mellem MIC værdier, PK/PD data og klinisk resultat. Der er derfor ikke angivet breakpoint for følsomhed. Det skal noteres, at MIC fordelingen for organismer af arterne bakteroider og *Clostridium* er bred og kan inkludere værdier over 2mg/l tigecyclin.

Der er begrænset evidens for klinisk effekt af tigecyclin over for enterokokker. Polymikrobielle intra-abdominale infektioner har dog responderet på behandling med tigecyclin i kliniske undersøgelser.

Følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for valgte arter, og lokale oplysninger om resistens er ønskelig især ved behandling af svære infektioner. Der bør i nødvendigt omfang søges ekspertråd, hvis den lokale prevalens af resistens er sådan, at anvendeligheden af stoffet ved i det mindste nogle typer infektioner er tvivlsom.

<u>Patogen</u>
Almindeligt følsomme arter
<u>Grampositive aerobe bakterier</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.* (herunder <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> and <i>S. constellatus</i>)
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokokker i viridansgruppen
<u>Gramnegative aerobe bakterier</u>
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Escherichia coli</i> *
<u>Anaerobe bakterier</u>
<i>Clostridium perfringens</i> †
<i>Peptostreptococcus</i> spp.†
<i>Prevotella</i> spp.

<u>Patogen</u>
Arter hvor erhvervet resistens kan være et problem
<u>Gramnegative aerobe bakterier</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>Anaerobe bakterier</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Bacteroides fragilis</i> gruppen†
Medfødt resistente organismer
<u>Gramnegative aerober</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Betegner arter mod hvilke det anses, at aktivitet er tilfredsstillende påvist i kliniske studier

† Se afsnit 5.1, *Grænseværdier*, ovenfor

Kardial elektrofysiologi

I et randomiseret placebo- og aktivt-kontrolleret, fire-armet, grundigt overkrydsnings-QTc-studie med 46 raske personer blev der ikke fundet nogen signifikant virkning på QTc-intervallet efter en intravenøs enkeltdosis på 50 mg eller 200 mg tigecyclin.

Pædiatrisk population

I et åbent flerdosisstudie med stigende doser fik 39 børn i alderen 8 til 11 år med cIAI eller cSSTI administreret tigecyclin (0,75, 1 eller 1,25 mg/kg). Alle patienter fik tigecyclin intravenøst i mindst 3 dage i træk op til maksimalt 14 dage i træk, med mulighed for at skifte til et oralt antibiotikum på dag 4 eller herefter.

Klinisk helbredelse blev vurderet mellem 10 og 21 dage efter administration af den sidste behandlingsdosis. Resultaterne af det kliniske respons hos mITT-populationen (den modificerede intent to treat-population) er sammenfattet i nedenstående tabel.

<i>Klinisk helbredelse, mITT-population</i>			
	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)
Samlet	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Ovenstående effektdata skal vurderes med forbehold, da samtidig behandling med andre antibiotika var tilladt i dette studie. Desuden bør det lave antal patienter også tages i betragtning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Tigecyclin administreres intravenøst og har derfor en biotilgængelighed på 100 %.

Fordeling

Tigecyclins plasmaproteinbinding *in vitro* går fra ca. 71 % til 89 % ved koncentrationer, som blev observeret i kliniske forsøg (0,1-1,0 mikrog/ml). Farmakokinetiske forsøg med dyr og mennesker har påvist, at tigecyclin nemt fordeles i væv.

Hos rotter, som fik en enkelt eller flere doser af ^{14}C -tigecyclin, blev radioaktiviteten fordelt godt i de fleste væv, hvor den højeste overordnede eksponering blev observeret i knoglemarv, spytkirtler, skjoldbruskkirtlen, milten og nyrerne. Hos mennesker lå tigecyclins gennemsnitlige distributionsvolumen ved *steady state* på 500-700 l (7-9 l/kg), hvilket angiver, at tigecyclin fordeles i stort omfang ud over plasmavolumen og koncentreres i væv.

Der foreligger ingen data om, hvorvidt tigecyclin kan krydse blodhjernebarrieren hos mennesker.

I kliniske, farmakologiske undersøgelser med anvendelse af det terapeutiske dosisregime på 100 mg fulgt af 50 mg/12 timer var serum tigecyclin *steady state* $C_{\max}$ 866 ± 233 ng/ml for 30 minutters infusioner og 634 ± 97 ng/ml for 60 minutters infusioner. *Steady state* $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ var 2349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformation

Det vurderes, at mindre end 20% af tigecyclin i gennemsnit metaboliseres før udskillelse. Hos raske frivillige mænd var uændret tigecyclin det primære ^{14}C -mærkede materiale, som blev genfundet i urin og fæces efter administration af ^{14}C -tigecyclin, men en glukoronid, en N-acetylm metabolit og en tigecyclin epimer var også til stede.

In-vitro studier i humane levermikrosomer indikerer, at tigecyclin ikke hæmmer metaboliseringen medieret af nogle af følgende 6 CYP- isoformer: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 ved kompetitiv hæmning. Derudover viste tigecyclin ingen NADPH-afhængighed ved hæmning af CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A, hvilket tyder på, at der ikke er nogen mekanismebaseret hæmning af disse CYP enzymer.

Elimination

Genfundet af total radioaktivitet i fæces og urin, efter administration af ^{14}C -tigecyclin, angiver, at 59 % af dosis elimineres via galden og fæces, og 33 % udskilles via urin. Generelt er tigecyclins primære eliminationsvej galden til udskillelse af uændret tigecyclin. Glukuronidering og renal udskillelse af uændret tigecyclin er de sekundære veje.

Tigecyclins samlede clearance er 24 l/t. efter intravenøs infusion. Den renale clearance udgør ca. 13 % af den samlede clearance. Tigecyclin udviser polyeksponentiel elimination fra serum med en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid efter flere doser på 42 timer, dog med stor interindividuel variation.

In vitro studier med Caco-2-celler indikerede, at tigecyclin ikke hæmmer digoxin-passagen, hvilket tyder på, at tigecyclin ikke er en P-glykoprotein-(P-gp-) hæmmer. Denne *in vitro* information stemmer overens med den manglende effekt af tigecyclin på digoxin-clearance, som blev set i *in vivo* interaktionsstudiet beskrevet overfor (se pkt. 4.5).

Baseret på et *in vitro* studie, hvor der blev anvendt cellelinjer, der overeksprimere P-gp, er tigecyclin et P-gp-substrat. Det potentielle bidrag af den P-gp-medierede transport til fordelingen af tigecyclin *in vivo* kendes ikke. Samtidig administration af P-gp-hæmmere (f.eks. ketoconazol eller ciclosporin) eller P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin) kunne påvirke farmakokinetikken af tigecyclin.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Tigecyclins farmakokinetiske tilbøjelighed efter en enkelt dosis blev ikke ændret hos patienter med let nedsat leverfunktion. Tigecyclins systemiske clearance blev imidlertid reduceret med 25 % og 55%, og tigecyclins halveringstid blev forlænget med 23 % og 43% hos patienter med henholdsvis moderat til svært nedsat leverfunktion (Child Pugh B og C) (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Tigecyclins farmakokinetiske tilbøjelighed efter en enkelt dosis blev ikke ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min., n=6). Ved alvorlig nedsat nyrefunktion var AUC 30% højere end hos personer med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Ældre

Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i farmakokinetikken mellem raske ældre forsøgspersoner og unge forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Tigecyclins farmakokinetik er undersøgt i to studier. Det første studie inkluderede børn i alderen 8-16 år (n=24), som fik en enkelt dosis tigecyclin (0,5, 1 eller 2 mg/kg, op til en maksimumdosis på henholdsvis 50 mg, 100 mg og 150 mg), indgivet intravenøst i løbet af 30 minutter. Det andet studie blev gennemført med børn i alderen 8-11 år, som fik flere doser tigecyclin (0,75, 1 eller 1,25 mg/kg op til en maksimal dosis på 50 mg) hver 12. time, indgivet intravenøst i løbet af 30 minutter. Der blev ikke givet mætningsdosis i disse forsøg. De farmakokinetiske parametre er sammenfattet i tabellen nedenfor.

<i>Dosis normaliseret til 1 mg/kg gennemsnit ± SD tigecyclin C_{max} og AUC til børn</i>			
Alder (år)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•t/ml)*
Enkeltdosis			
8-11	8	3.881 ± 6.637	4.034 ± 2.874
12-16	16	8.508 ± 11.433	7.026 ± 4.088
Flerdosis			
8-11	42	1.911 ± 3.032	2.404 ± 1.000
* enkeltdosis-AUC _{0-∞} , flerdosis-AUC _{0-12h}			

Mål-AUC_{0-12h} hos voksne efter den anbefalede dosis på 100 mg mætningsdosis og 50 mg hver 12. time var ca. 2.500 ng•t/ml.

Den farmakokinetiske populationsanalyse i begge studier identificerede kropsvægt som en kovariant for tigecyclin-clearance hos børn i alderen 8 år og opefter. Et dosisregime med 1,2 mg/kg tigecyclin hver 12. time (til en maksimumdosis på 50 mg hver 12. time) for børn i alderen 8 til <12 år og med 50 mg hver 12. time for unge i alderen 12 til <18 år vil sandsynligvis give eksponeringer, der er sammenlignelige med eksponeringer observeret hos voksne, der behandles efter det godkendte dosisregime.

Hos flere børn i disse studier blev der observeret højere C_{max}-værdier end hos voksne patienter. Der skal derfor udvises omhu med hensyn til infusionshastigheden af tigecyclin hos børn og unge.

Køn

Der var ingen klinisk relevante forskelle i tigecyclins clearance hos mænd og kvinder. AUC blev vurderet til at være 20% højere hos kvinder end hos mænd.

Etnisk baggrund

Der var ingen forskelle i tigecyclins clearance i forhold til etnisk baggrund.

Vægt

Clearance, vægtnormaliseret clearance og AUC var ikke udtalt forskellig blandt patienter med forskellig kropsvægt, inkl. patienter med en vægt ≥ 125 kg. AUC var 24 % lavere hos patienter, der vejede ≥ 125 kg. Der findes ingen data for patienter, der vejer 140 kg og derover.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I gentagne dosis-toksicitetsstudier med tigecyclin på rotter og hunde sås lymfoid depletion/atrofi af lymfekirtler, milt og thymus, nedsat antal erythrocytter, retikulocytter, leucocyter og trombocyter i forbindelse med knoglemarvshypocellularitet og uønskede nyre- og gastrointestinale virkninger ved eksponeringer med tigecyclin på 8 og 10 gange højere end den daglige humandosis, baseret på AUC hos henholdsvis rotter og hunde. Disse forandringer vist at være reversible efter to ugers dosering.

Hos rotter blev der efter to ugers dosering observeret knoglemisfarvning, som ikke var reversibel.

Resultater fra dyreforsøg angiver, at tigecyclin passerer placenta og findes i føtalt væv. I reproduktions-toksicitetsstudier er der observeret reduceret føtalvægt hos rotter og kaniner (med tilhørende forsinket forbenning) i forbindelse med behandling med tigecyclin. Hos rotter og kaniner var tigecyclin ikke teratogent.

Resultater fra dyreforsøg med ^{14}C -mærket tigecyclin angiver, at tigecyclin nemt udskilles via mælken hos lakterende rotter. I overensstemmelse med tigecyclins begrænsede orale biotilgængelighed sker der kun lille eller ingen systemisk eksponering for tigecyclin hos de diende unger på grund af eksponering via modermælk. Tigecyclin havde ingen virkning på befrugtning eller fertilitet hos rotter ved en eksponering på op til 4,7 gange den humane eksponering baseret på AUC. Hos hunrotter var der ingen substansrelateret virkning på ovarier eller løbetid ved en eksponering, der var 4,7 gange højere end den daglige dosis til mennesker baseret på AUC.

Der er ikke udført livstidsforsøg med dyr til evaluering af tigecyclins karcinogenicitet, men korttids-genotoksicitetsforsøg med tigecyclin var negative.

Intravenøs bolusadministration af tigecyclin er blevet forbundet med histaminrespons i dyreforsøg. Disse effekter blev observeret ved eksponeringer, som lå 14 og 3 gange højere end den daglige humandosis, baseret på AUC hos henholdsvis rotter og hunde.

Der blev ikke fundet evidens på lysfølsomhed hos rotter efter administration af tigecyclin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Maltosemonohydrat
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Følgende aktive stoffer må ikke administreres samtidigt via det samme Y-site som tigecyclin: Amfotericin B, amfotericin B lipidkompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol og intravenøse opløsninger, som kunne resultere i en stigning i pH til over 7.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Rekonstitueret opløsning: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 6 timer ved 20-25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Såfremt præparatet ikke bruges med det samme, sker opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og må ikke overstige ovenstående angivne tidsrum for kemisk og fysisk stabilitet efter åbning.

Fortyndet opløsning: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 20-25 °C og 48 timer ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Såfremt præparatet ikke bruges med det samme, sker opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og må ikke overstige ovenstående angivne tidsrum for kemisk og fysisk stabilitet efter åbning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml hætteglas af type 1 i klart glas med grå bromobutylgummiprop og flip-off forsegling af aluminium. Fås i pakningsstørrelse med et hætteglas eller ti hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pulveret skal opløses i 5,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske, 50 mg/ml (5 %) glucose-injektionsvæske eller Ringer-lactat-injektionsvæske for at få en koncentration på 10 mg/ml tigecyclin. Hætteglasset skal skvulpes forsigtigt, indtil lægemidlet er opløst. Derefter skal 5 ml opløsning straks trækkes ud af hætteglasset og sættes til en intravenøs infusionspose på 100 ml eller en anden passende infusionsbeholder (f.eks. glasflaske).

Ved en dosis på 100 mg skal der opløses to hætteglas i en intravenøs pose med 100 ml eller en anden passende infusionsbeholder (f.eks. glasflaske). Bemærk! Hætteglasset indeholder i gennemsnit 6 % overskud. Derfor svarer 5 ml opløsning til 50 mg af det aktive stof.

Opløsningen skal være gul til orange. Hvis det ikke er tilfældet, må opløsningen ikke bruges. Parenterale produkter skal efterses visuelt for partikler og misfarvning (f.eks. grøn eller sort) før administration.

Tigecyclin skal administreres intravenøst via en bestemt slange eller via et Y-site. Hvis den samme intravenøse slange bruges til sekventiel infusion af en række aktive stoffer, skal slangen skylles før og efter infusion af tigecyclin med en injektionsopløsning bestående af enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose. Injektionen skal foretages med en infusionsopløsning, som er forenelig med tigecyclin og alle andre lægemidler via denne fælles slange (se pkt. 6.2).

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Forligelige intravenøse opløsninger omfatter: 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske, 50 mg/ml (5 %) glucose-injektionsvæske og Ringer-lactat-injektionsvæske.

Ved administration via et Y-site er tigecyclin fortyndet med 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske forligelig med følgende lægemidler eller fortyndingsvæsker: amikacin, dobutamin, dopaminhydrochlorid, gentamicin, haloperidol, Ringerlactat, lidocainhydrochlorid, metoclopramid, morfin, noradrenalin, piperacillin/tazobactam (EDTA-formulering), kaliumchlorid, propofol, ranitidinhydrochlorid, theophyllin og tobramycin.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1394/001 (10 hætteglas)
EU/1/19/1394/002 (1 hætteglas)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. april 2020
Dato for seneste fornyelse: 25. november 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polen

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Grækenland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tigecycline Accord 50 mg pulver til infusionsvæske, opløsning.
tigecyclin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 mg tigecyclin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hvert hætteglas indeholder maltosemonohydrat. PH-værdien justeres med saltsyre og om nødvendigt med natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug for vejledning om opløsning og fortynding.
Til intravenøs brug efter opløsning og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25° C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1394/001 (10 hætteglas)
EU/1/19/1394/002 (1 hætteglas)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om blindeskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tigecycline Accord 50 mg pulver til infusionsvæske.
tigecyclin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER

50 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tigecycline Accord 50 mg pulver til infusionsvæske, opløsning tigecyclin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tigecycline Accord
3. Sådan skal du bruge Tigecycline Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tigecycline Accord er et antibiotikum tilhørende glycylycyklingruppen, som virker ved at stoppe den bakterievækst, der forårsager infektioner.

Din læge har ordineret Tigecycline Accord, fordi du eller dit barn på mindst 8 år har én af følgende alvorlige infektioner:

- Komplexerede infektioner i hud- og bløddel (det væv, som findes under huden) med undtagelse af infektioner i fødderne hos personer med sukkersyge.
- Komplexerede maveinfektioner

Tigecycline Accord anvendes kun, når din læge mener, at andre antibiotika er uegnede.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tigecycline Accord

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Brug ikke Tigecycline Accord

- Hvis du er allergisk over for tigecyclin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tigecycline Accord (angivet i punkt 6). Hvis du er allergisk over for antibiotika i tetracyklingruppen (f.eks. minocyclin, doxycyclin etc.), er du måske allergisk over for tigecyclin.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du bruger Tigecycline Accord:

- Hvis du har dårlig eller langsom sårheling.
- Hvis du lider af diarré, før du får Tigecycline Accord. Hvis du får diarré under eller efter behandlingen med Tigecycline Accord, skal du straks kontakte lægen. Du må ikke tage noget medicin mod diarré uden først at have rådført dig med lægen.

- Hvis du har eller tidligere har haft bivirkninger som følge af antibiotika tilhørende tetracyclinklassen (f.eks. øget følsomhed i huden over for sollys, misfarvning under tandudviklingen, betændelse i bugspytkirtlen og ændring af visse laboratorieværdier ved måling af blodets størkningsevne).
- Hvis du har eller tidligere har haft leverproblemer. Afhængig af leverens tilstand kan lægen eventuelt reducere dosis for at undgå mulige bivirkninger.
- Hvis du har en blokering af galdegangene (kolestase).
- Hvis De lider af en blødningsforstyrrelse eller er i behandling med blodfortyndende medicin, eftersom dette lægemiddel kan påvirke blodstørkningen.

Under behandling med Tigecycline Accord

- Fortæl det straks til lægen, hvis du får symptomer på overfølsomhed.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du får stærke mavesmerter, kvalme og opkastning. Det kan være symptomer på akut betændelse i bugspytkirtlen.
- Ved visse alvorlige infektioner kan lægen overveje at bruge Tigecycline Accord i kombination med andre antibiotika.
- Lægen vil overvåge dig nøje for at se, om du udvikler andre infektioner. Hvis du udvikler en anden infektion, vil lægen måske ordinere et andet antibiotikum.
- Selv om antibiotika, herunder Tigecycline Accord, bekæmper visse bakterier, kan andre bakterier og svampe fortsætte med at vokse. Dette kaldes overvækst. Lægen vil kontrollere, om du har andre infektioner, og behandle dig, hvis det er nødvendigt.

Børn

Børn under 8 år må ikke få Tigecycline Accord, da der mangler data om sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe, og fordi det kan medføre permanente skader på tænderne som f.eks. misfarvning af tænder under udvikling.

Brug af anden medicin sammen med Tigecycline Accord

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Tigecycline Accord kan påvirke blodets størkningsevne. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du tager medicin som hindrer for hurtig størkning af blodet (kaldet antikoagulantia). Hvis du gør det, vil lægen undersøge dig omhyggeligt.

Tigecycline Accord påvirker muligvis effekten af p-piller. Tal med lægen om behovet for anden form for prævention, mens du får Tigecycline Accord.

Tigecycline Accord kan øge virkningen af lægemidler, der bruges til at undertrykke immunsystemet (herunder tacrolimus eller ciclosporin). Det er vigtigt, at De fortæller lægen, hvis De tager disse lægemidler, så De kan blive nøje overvåget.

Graviditet og amning

Tigecycline Accord forårsager muligvis fosterskader. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det vides ikke, om tigecycline udskilles i modermælk. Spørg din læge, før du ammer dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tigecycline Accord kan forårsage bivirkninger som svimmelhed. Dette kan påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

Tigecycline Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas og er derfor stort set natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Tigecycline Accord

Du vil få Tigecycline Accord af en læge eller sygeplejerske.

Den anbefalede startdosis til voksne er 100 mg og derefter 50 mg hver 12. time. Denne dosis gives intravenøst (direkte ind i blodåren) over et tidsrum på 30-60 minutter.

Den anbefalede dosis til børn i alderen 8 til <12 år er 1,2 mg/kg, som gives intravenøst hver 12. time op til en maksimumdosis på 50 mg hver 12. time.

Den anbefalede dosis til unge i alderen 12 til <18 år er 50 mg hver 12. time.

En behandling varer almindeligvis 5-14 dage. Lægen vil beslutte, hvor længe du skal behandles.

Hvis du har brugt for meget Tigecycline Accord

Hvis du tror, at du har fået for meget Tigecycline Accord, skal du straks kontakte lægen eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at bruge Tigecycline Accord

Hvis du tror, at du har glemt at få en dosis, skal du straks kontakte lægen eller sygeplejersken.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Pseudomembranøs kolit kan opstå ved brug af de fleste antibiotika, herunder Tigecycline Accord. Det er en tilstand med alvorlig, vedvarende eller blodig diaré ledsaget af mavesmerter eller feber. Det kan være tegn på en alvorlig tarmbetændelse, som kan forekomme under eller efter behandlingen.

Meget almindelige bivirkninger: Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter:

- Kvalme, opkastning, diarré.

Almindelige bivirkninger: Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter:

- Bylder, infektioner
- Nedsat evne til at få blodet til at størkne (ses ved blodprøver)
- Svimmelhed
- Irritation i blodårerne pga. injektionen, inkl. smerte, inflammation, hævelse og størkning
- Mavesmerter, dyspepsi (mavegener og fordøjelsesbesvær), appetitløshed
- Forhøjede levertal, hyperbilirubinæmi (unormal høj koncentration af galdefarvestof i blodet)
- Kløe, udslæt
- Dårlig eller langsom sårheling
- Hovedpine
- Stigning i amylase, som er et enzym, der findes i spytkirtlerne og bugspytkirtlen, forhøjet urinkvælstof i blodet
- Lungebetændelse
- Lavt blodsukker
- Blodforgiftning (alvorlig infektion i kroppen og blodbanen), septisk shock (alvorlig tilstand som kan føre til svigt af mange organer og død som følge af blodforgiftning)
- Reaktioner på injektionsstedet (smerte, rødme, irritation)
- Nedsat indhold af protein i blodet.

Ikke almindelige bivirkninger: Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter:

- Akut bugspytkirtelbetændelse (betændt bugspytkirtel som kan forårsage svære mavesmerter, kvalme og opkastning)
- Gulsot (gulfarvning af huden), betændelse i leveren

- Lavt antal blodplader i blodet (hvilket kan medføre øget tendens til blødning og blå mærker/blodansamlinger).

Sjældne bivirkninger er (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):

- Lavt indhold af fibrinogen i blodet (et protein, der medvirker til blodets størkning).

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt:

- Pludselige overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner). Disse reaktioner kan variere fra milde til alvorlige og kan omfatte en pludseligt opstået overfølsomhedsreaktion i hele kroppen, hvilket kan føre til livstruende shock (dvs. besvær med vejrtrækningen, blodtryksfald, hurtig puls)
- Leversvigt
- Udslæt, som kan føre til svær blæredannelse og afskalning af huden (Stevens-Johnsons syndrom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato (EXP), der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevaring efter tilberedelse

Rekonstitueret opløsning: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 6 timer ved 20-25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Såfremt præparatet ikke bruges med det samme, sker opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og må ikke overstige ovenstående angivne tidsrum for kemisk og fysisk stabilitet efter åbning.

Fortyndet opløsning: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 20-25 °C og 48 timer ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Såfremt præparatet ikke bruges med det samme, sker opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og må ikke overstige ovenstående angivne tidsrum for kemisk og fysisk stabilitet efter åbning.

Tigecycline Accord-infusionsvæsken skal være gul til orange efter opløsning. Hvis det ikke er tilfældet, må infusionsvæsken ikke anvendes.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tigecycline Accord indeholder

- Aktivt stof: tigecyclin. Hvert hætteglas indeholder 50 mg tigecyclin.
- Øvrige indholdsstoffer: maltosemonohydrat, saltsyre og natriumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelse

Tigecycline Accord leveres som et pulver til infusionsopløsning i et hætteglas og ligner et orange pulver eller en orange masse, før det bliver opløst. Disse hætteglas leveres til hospitalet i en pakke med 1 hætteglas eller 10 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Pulveret skal blandes i hætteglasset med en lille smule opløsning. Hætteglasset skal rystes forsigtigt, indtil pulveret er opløst. Derefter skal opløsningen straks trækkes op af hætteglasset og overføres til en 100 ml infusionspose eller anden passende infusionsbeholder på hospitalet.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice
Polen

Eller

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

Eller

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Grækenland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tlf: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tlf: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering (se også 3. Sådan får du Tigecycline Accord i denne indlægsseddel).

Pulveret skal opløses i 5,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske, 50 mg/ml (5 %) glucose-injektionsvæske eller Ringer-lactat-injektionsvæske for at få en koncentration på 10 mg/ml tigecyclin. Hætteglasset skal skvulpes forsigtigt, indtil det aktive stof er opløst. Derefter skal 5 ml opløsning straks trækkes ud af hætteglasset og overføres til en infusionspose på 100 ml eller en anden passende infusionsbeholder (f.eks. glasflaske).

Til en dosis på 100 mg skal indholdet af to hætteglas opløses i en 100 ml infusionspose eller en anden passende infusionsbeholder (f.eks. glasflaske).

Bemærk! Hætteglasset indeholder i gennemsnit 6 % overskud. Derfor svarer 5 ml opløsning til 50 mg af det aktive stof. Opløsningen skal være gul til orange. Hvis det ikke er tilfældet, må opløsningen ikke bruges. Parenterale produkter skal efterses visuelt for partikler og misfarvning (f.eks. grøn eller sort) før administration.

Tigecyclin skal administreres intravenøst via en bestemt slange eller via et Y-site. Hvis den samme intravenøse slange bruges til sekventiel infusion af en række aktive stoffer, skal slangen skylles før og efter infusion af tigecyclin med en injektionsopløsning, bestående af enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose. Injektionen skal foretages med en infusionsopløsning, som er forligelig med tigecyclin og alle andre lægemidler, der administreres via denne fælles slange.

Forligelige intravenøse opløsninger omfatter: 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske, 50 mg/ml (5 %) glucose-injektionsvæske og Ringer-lactat-injektionsvæske.

Ved administration via et Y-site er tigecyclin fortyndet med 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske forligelig med følgende lægemidler eller fortyndingsvæsker: amikacin, dobutamin, dopaminhydrochlorid, gentamicin, haloperidol, Ringerlaktat, lidocainhydrochlorid, metoclopramid, morfin, adrenalin, piperacillin/tazobactam (EDTA-formulering), kaliumchlorid, propofol, ranitidinhydrochlorid, theophyllin og tobramycin.

Tigecycline Accord må ikke blandes med andre lægemidler, for hvilke der ikke findes data om forligelighed.

Rekonstitueret opløsning: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 6 timer ved 20-25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Såfremt præparatet ikke bruges med det samme, sker opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og må ikke overstige ovenstående angivne tidsrum for kemisk og fysisk stabilitet efter åbning.

Fortyndet opløsning: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 20-25 °C og 48 timer ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Såfremt præparatet ikke bruges med det samme, sker opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og må ikke overstige ovenstående angivne tidsrum for kemisk og fysisk stabilitet efter åbning.

Kun til engangsbrug. Al ubrugt opløsning skal kasseres.