

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tigecycline Accord 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 5 ml:n Tigecycline Accord injektiopullo sisältää 50 mg tigesykliiniä. Liuottamisen jälkeen 1 ml:ssa on 10 mg tigesykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten (infuusiokuiva-aine).

Oranssi ”kakku” tai jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Viralliset suositukset sopivasta antimikrobilääkkeiden käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Aloitusannokseksi suositellaan aikuisille 100 mg, jonka jälkeen annostelu on 50 mg joka 12. tunti 5–14 vuorokauden ajan.

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

Lapset ja nuoret (8–17-vuotiaat)

Tigecycline Accord -valmistetta tulee käyttää 8-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden hoitoon vasta sen jälkeen, kun asiasta on neuvoteltu asianmukaista kokemusta infektioautien hoidosta omaavan lääkärin kanssa.

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

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

Läkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Potilaille (myös pediatriisille potilaille), joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child Pugh C), tigesykliiniannosta vähennetään 50 %:lla. Aikuisten annosta vähennetään siten, että 100 mg:n aloitusannoksen jälkeen annetaan 25 mg joka 12. tunti. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavan potilaan hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja seurata hoidon vastetta tarkasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä hemodialyysissä olevilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

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

Antotapa

Tigesykliiniä annetaan laskimonsisäisenä infuusiona 30–60 minuutin kuluessa (ks. kohdat 4.4 ja 6.6). Pediatriisille potilaille tigesykliini suositellaan annettavaksi 60 minuuttia kestäväenä infuusiona (ks. kohta 4.4).

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Superinfektio

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

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

Anafylaksia

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

Maksavaurio

Tigesykliinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu pääosin kolestaattistyyppisiä maksavauriotapauksia, myös joitakin kuolemaan johtavia maksan vajaatoimintatapauksia. Vaikka tigesykliinihoitoa saaneella potilaalla saattaa esiintyä maksan vajaatoimintaa jos hänellä on taustasairaus tai hänelle annetaan samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, niin tigesykliinin osuutta asiaan täytyy huomioida (ks. kohta 4.8).

Tetrasykliiniluokan antibiootit

Glysyylisykliiniluokan antibiootit ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin tetrasykliiniluokan antibiootit. Tigesykliinillä saattaa olla samankaltaisia haittavaikutuksia kuin tetrasykliiniluokan antibiooteilla. Tällaisia voivat olla valoherkkyys, intrakraniaalinen hypertensio (pseudotumor cerebri), haimatulehdus ja metaboliset muutokset (ureatypen lisääntyminen veressä, atotemia, hyperfosfatemia, asidoosi) (ks. kohta 4.8).

Haimatulehdus

Tigesykliini-hoidon yhteydessä on esiintynyt jopa vakavaksi luokiteltua akuuttia haimatulehdusta (yleisyys: melko harvinainen, ks. kohta 4.8). Tigesykliinillä hoidetut potilaat tulisi tutkia akuutin haimatulehduksen varalta, jos potilaalla esiintyy siihen viittavia kliinisiä oireita, löydöksiä tai laboratoriopikkeavuuksia. Pääosa raportoiduista haimatulehduksista kehittyi vähintään viikon hoidon jälkeen ja esiintyi potilailla, joilla ei ollut riskitekijöitä sairastua haimatulehdukseen. Tigesykliini-hoidon lopettamisen jälkeen potilaat tavallisesti paranivat. Tigesykliinin käytön lopettamista tulee harkita niissä tapauksissa, joissa epäillään haimatulehduksen kehittyneen hoidon aikana.

Koagulopatia

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

Perussairaudet

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidettiin tigesykliinillä komplisoituneita intra-abdominaalisia infektioita, yleisin infektio oli komplisoitunut appendisiitti (50,3 %), seuraavaksi komplisoitunut sappirakkotulehdus (9,6 %), suolen perforaatio (9,6 %), intra-abdominaalinen absessi (8,7 %), mahalaukun tai pohjukais-suolen perforaatio (8,3 %), vatsakalvon tulehdus (6,2 %) ja komplisoitunut divertikuliitti (6,0 %). Näistä potilaista 77,8 %:lla oli kirurgisesti todettavissa oleva vatsakalvon tulehdus. Tutkimuksissa oli rajoitetusti mukana potilaita, joilla oli vaikeita perussairauksia, kuten heikentynyt immunivaste tai joiden APACHE II oli > 15 (3,3 %) tai potilaita, joilla oli useita kirurgisesti todettavissa olevia intra-abdominaalisia absesseja (11,4 %). Vähäistä kokemusta on myös niiden potilaiden hoidosta, joilla oli samanaikaisesti bakteremia (5,6 %). Edellä mainittuja potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta.

Tigesykliinin yhdistämistä muihin bakteerilääkkeisiin tulee harkita vaikeasti sairailta potilailla, joilla komplisoituneen intra-abdominaalisen infektion pohjalta epäillään suolen perforaatiota tai potilailla, joilla on uhkaava sepsis tai septinen shokki (ks. kohta 4.8).

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

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu useiden antibioottien käytön yhteydessä. Taudin kuva voi vaihdella lievästä aina henkeä uhkaavaan tilaan. Tämän vuoksi on tärkeää ottaa huomioon tämän diagnoosin mahdollisuus potilailla, joilla esiintyy ripulia minkä tahansa antibiootihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

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

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

Pediatriset potilaat

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

Pahoinvointi ja oksentelu ovat hyvin yleisiä häiritseviä vaikutuksia lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.8). Huomiota on kiinnitettävä elimistön mahdolliseen kuivumiseen. Pediatrisille potilaille tigesykliini suositellaan annettavaksi 60 minuuttia kestäväenä infuusiona.

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

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

Tigecycline Accord -valmistetta ei pidä käyttää alle 8 vuoden ikäisten lasten hoitoon, koska tietoja turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole ja koska tigesykliinin käyttöön saattaa liittyä hampaiden pysyvää värjäytymistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Tigecycline Accord sisältää natriumia

Tycagil sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml injektio-pullo. Vähänatriumista ruokavaliota noudattaville potilaille tämän lääkevalmisteen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksista on tietoa vain aikuisille tehdyistä tutkimuksista.

Varfariinin (25 mg kerta-annos) ja tigesykliinin samanaikainen käyttö terveillä aikuisilla vähensi R-varfariinin puhdistumaa 40 % ja S-varfariinin puhdistumaa 23 %. AUC kasvoi vastaavasti 68 % ja 29 %. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei ole vielä selvitetty. Käytettävissä oleva tieto ei tarkoita sitä, että tämä yhteisvaikutus aiheuttaisi suuria INR-muutoksia. Koska tigesykliini saattaa pitkittää sekä protrombiiniaikaa (PT) että aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT), asiaankuuluvia koagulaatiotestejä tulisi kuitenkin seurata tarkasti kun tigesykliiniä annetaan samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa (ks. kohta 4.4). Varfariini ei vaikuttanut tigesykliinin farmakokinetiikkaan.

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

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

In vitro tutkimuksissa ei ole todettu antagonismia tigesykliinin ja muiden yleisesti käytettyjen antibioottiluokkien välillä.

Antibioottien käyttö yhdessä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa voi alentaa ehkäisyvalmisteiden tehoa.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tigesykliinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tarkkaa tietoa tai tietoa on rajoitetusti. Eläinkokeet ovat osoittaneet tigesykliinillä olevan lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Kuten muut tetrasykliiniluokan antibiootit, myös tigesykliini saattaa aiheuttaa pysyviä hammasvaurioita (väri- ja hammaskiillemuutoksia) sekä pitkittää sikiön luunmuodostumista mikäli sikiö altistuu lääkkeelle toisen raskauspuoliskon aikana. Tigesykliini rikastuu kudoksiin, joissa kalsiumin aineenvaihdunta on voimakasta ja joissa muodostuu kalsiumkelaattikomplekseja. Tämän vuoksi hammas- ja luustovaurioita voi syntyä myös alle 8 vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.4). Tigesykliiniä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole välttämätöntä äidin kliinisen tilan vuoksi.

Imetys

Tigesykliinin tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Tieto farmakodynaamisista/toksikologisista eläinkokeista osoitti, että tigesykliini/aineenvaihduntatuotteet erittyvät maitoon (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä vastasyntyneille/imeväisille ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai tigesykliinihoito ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja tigesykliinihoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden ja intra-abdominaali-infektioiden faasi III ja IV kliinisissä tutkimuksissa tigesykliinillä hoidettuja potilaita oli yhteensä 2393.

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

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

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		sepsis/septinen sokki, keuhkokuume, paise, infektiot			
Veri ja imukudos		pitkittänyt aktiivinen partiaalinen tromboplastiini aika (APTT), protrombiinajan pidentyminen (PT)	trombosytopenia, suurentunut INR-arvo (International Normalised Ratio)	Hypofibrinogemia	
Immuunijärjestelmä					anafylaksia/anafylaktoidiset reaktiot* (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		hypoglykemia, hypoproteinemiat			
Hermosto		huimaus			
Verisuonisto		flebiitti	tromboflebiitti		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, oksentelu, ripuli	vatsakipu, dyspepsia, anoreksia	akuutti pankreatiitti (ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi		kohonnut seerumin aspartaatti aminotransferaasi (ASAT) sekä kohonnut seerumin alaniini aminotransferaasi (ALAT), hyperbilirubinemia	keltaisuus, maksavaurio (useimmiten kolestaattinen)		maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudus		kutina, ihottuma			vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		haavan huono paraneminen, pistoskohdan reaktio, päänsärky	pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan turvotus tai pistoskohdan flebiitti		
Tutkimukset		kohonnut seerumin amylaasi, lisääntynyt veren ureatyyppi			

*Haittavaikutus todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Antibiottiluokan vaikutukset

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

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

Tetrasykliiniluokan vaikutukset

Glyssyylisykliiniluokan antibiootit ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin tetrasykliiniluokan antibiootit. Tetrasykliiniluokan haittavaikutuksia ovat esimerkiksi valoherkkyys, intrakraniaalinen hypertensio (pseudotumor cerebri), haimatulehdus ja metaboliset muutokset (ureatypen lisääntyminen veressä, atsootemia, asidoosi sekä hyperfosfatemia) (ks. kohta 4.4).

Tigesykliini on voitu yhdistää kehittyvässä olevien hampaiden pysyviin värimuutoksiin (ks. kohta 4.4).

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

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

Komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden ja intra-abdominaali-infektioiden faasi III ja IV tutkimuksissa tigesykliiniä saaneista potilaista kuoli 2,4 % (54/2216) ja aktiivista vertailulääkettä saaneista 1,7 % (37/2206).

Pediatriset potilaat

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä tietoa tigesykliinihoitoon liittyvistä yliannostuksista ei ole. Suonensisäisesti 60 minuutissa annettu 300 mg:n annos terveillä vapaaehtoisilla lisäsi pahoinvointia ja oksentelua. Tigesykliini ei poistu merkittävässä määrin hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Tigesykliini, glysyylisykliini antibiootti, estää valkuaisaineiden translaation bakteereissa sitoutumalla ribosomin 30S alayksikköön ja estämällä aminoasyli-tRNA-molekyylien pääsyn ribosomin A-paikkaan. Tämä estää uuden aminohapon liittämisen kasvavaan peptidiketjuun.

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

Resistenssimekanismi

Tigesykliini kykenee välttämään bakteerien kahta tetrasykliinin pääresistenssimekanismia, muutoksia ribosomin sitoutumiskohdassa ja effluksipumppua. Tigesykliinin ja minosykliiniresistenttien isoalaattien välistä ristiresistenssiä on havaittu *Enterobacteriaceae*n joukossa monilääkeresistenttien effluksipumppujen johdosta. Tigesykliinin ja useimpien antibioottien välillä ei ole vaikutuskohtaan perustuvaa ristiresistenssiä.

Tigesykliini ei kykene välttämään *Proteae*-suvun ja *Pseudomonas aeruginosan* moniresistenssi effluksipumppua. *Proteae*-suvun patogeeneit (*Proteus spp.*, *Providencia spp.* ja *Morganella spp.*) ovat yleisesti vähemmän herkkiä tigesykliinille kuin muut enterobakteerit. Alentunut herkkyys molemmissa ryhmissä on yhdistetty epäspesifiseen AcrAB moniresistenssi-effluksipumpun yliekspressioon. Alentunut herkkyys *Acinetobacter baumannille* on yhdistetty AdeABC effluksipumpun yliekspressioon.

Raja-arvot

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

Staphylococcus spp S ≤ 0,5 mg/l ja R > 0,5 mg/l

Streptococcus spp. muut kuin *S. pneumoniae* S ≤ 0,25 mg/l ja R > 0,5 mg/l

Enterococcus spp. S ≤ 0,25 mg/l ja R > 0,5 mg/l

Enterobacteriaceae S ≤ 1^(^) mg/l ja R > 2 mg/l

(^)[^] Tigesykliinillä on alentunut *in vitro* aktiivisuus *Proteusta*, *Providenciaa* ja *Morganella spp*:ta vastaan.

Anaerobisten bakteereiden osalta on kliinistä näyttöä tehosta monimikrobisten intra-abdominaalisten infektioiden hoidossa. mutta korrelaatiota MIC -arvojen, farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen ja kliinisten tulosten välillä ei ole voitu osoittaa. Tästä syystä ei herkkyysraja-arvoa ole annettu. On syytä huomioida, että *Bacteroides* ja *Clostridium* suvun organismien MIC -arvojen raja-arvot ovat leveät ja saattavat sisältää arvoja, jotka on saatu tigesykliini-pitoisuuden ollessa yli 2 mg/l.

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

Herkkyys

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

välttämätöntä ottaa huomioon asiantuntijan näkemys niissä tapauksissa, joissa paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että valmisteen käyttö ainakin jonkin tyyppin infektioissa on kyseenalainen.

Patogeeni
Yleisesti herkät lajit
<u>Gram positiiviset aerobit</u> <i>Enterococcus</i> spp. † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> ryhmä* (mukaan lukien <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> ja <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Viridansryhmän streptokokki <u>Gram negatiiviset aerobit</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> * <u>Anaerobit</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp. † <i>Prevotella</i> spp.
Lajit, joille hankittu resistenssi voi olla ongelma
<u>Gram negatiiviset aerobit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaerobit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> ryhmä †
Luonnostaan resistentti organismi
<u>Gram negatiiviset aerobit</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* lajit, joita vastaan tigesykliinin aktiviteetti on kliinisissä tutkimuksissa osoittautunut olevan riittävä.

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

Sydämen sähköfysiologia

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Edellä annettuja tehotietoja on tarkasteltava varoen, koska tässä tutkimuksessa sallittiin samanaikaiset antibiootit. Lisäksi on huomioitava potilaiden pieni määrä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tigesykliini annostellaan suonensisäisesti ja siksi sen biologinen hyötyosuus on 100 %.

Jakautuminen

In vitro tigesykliinin sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee välillä 71 % ja 89 %, pitoisuuksien ollessa kliinisissä tutkimuksissa havaitulla tasolla (0,1–1,0 mikrog/ml). Eläimillä ja ihmisillä suoritetuissa farmakokineettisissä tutkimuksissa tigesykliini jakaantui hyvin kudoksiin.

Eläinkokeissa rotilla, jotka saivat yhden tai useampia annoksia ¹⁴C-tigesykliiniä, todettiin korkeimmat radioaktiivisuuspitoisuudet luuytimessä, sylkirauhasissa, kilpirauhasessa, pernassa ja munuaisissa. Ihmisillä tigesykliinin steady-state jakautumistilavuus vaihteli keskimäärin viidestäsadasta seitsemäänsataan litraan (7–9 l/kg) osoittaen, että tigesykliini jakautuu plasman tilavuutta suurempaan tilavuuteen ja konsentroituu kudoksiin.

Tietoa siitä, ylittääkö tigesykliini ihmisen veri-aivoesteen, ei ole olemassa.

Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa, joissa terapeutisena annoksena käytettiin alkuun 100 mg ja sen jälkeen 50 mg joka 12. tunti, seerumin tigesykliini steady-state-pitoisuus C_{max} oli 866 ± 233 ng/ml 30 minuutin infuusiolla ja 634 ± 97 ng/ml 60 minuutin infuusiolla. Steady-state AUC_{0-12h} oli 2349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformaatio

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

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* tutkimukset osoittavat, ettei tigesykliini estä seuraavien sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien metaboliaa kilpailevalla inhibitiolla: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19,

2D6 ja 3A4. Sen lisäksi tigesykliinillä ei osoittautunut olevan NADPH-riippuvuutta CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A entsyymien inhibitiolla. Tämä viittaisi siihen, ettei näiden CYP – entsyymien osalta tapahdu mekanismiin perustuvaa inhibitiota.

Eliminaatio

¹⁴C-tigesykliinin annostelun jälkeen mitatun kokonaisradioaktiivisuuden perusteella poistuu 59 % annoksesta sapen ja ulosteen kautta ja 33 % erittyy virtsaan. Ensisijainen poistumisreitti tigesykliinillä on muuttumattomana sapen kautta. Glukuronidaatio ja poistuminen munuaisten kautta on toiseksi tärkein poistumisreitti.

Suonensisäisen infuusion jälkeen on tigesykliinin kokonaispuhdistuma 24 l/h. Puhdistuma on munuaisten kautta noin 13 % kokonaispuhdistumasta. Tigesykliini poistuu polyeksponentiaalisesti seerumista ja lopullinen eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo on usean annoksen jälkeen 42 tuntia, vaikka suurilla yksilöiden välisiä vaihtelevuuksia esiintyy.

In vitro -tutkimukset, joissa käytettiin Caco-2-soluja osoittavat, että tigesykliini ei inhiboi digoksiinin aineenvaihdunnan kiertoa ja että tigesykliini ei ole P-glykoproteiinin inhibiittori. Tämä *in vitro* - tutkimustieto on yhteneväinen *in vivo* -lääkeaineinteraktiotutkimuksen kanssa, jossa tigesykliinillä ei ollut vaikutusta digoksiinin puhdistumaan (ks. kohta 4.5).

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

Eriyiset potilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät

Farmakokinetiikassa ei ole havaittu eroja terveiden iäkkäiden ja terveiden nuorten vapaaehtoisten välillä (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Tigesykliinin farmakokinetiikkaa tutkittiin kahdessa tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa mukana oli 8–16-vuotiaita lapsia (n = 24), jotka saivat yksittäisiä annoksia tigesykliiniä (0,5, 1 tai 2 mg/kg, maksimiannos vastaavasti 50, 100 tai 150 mg) annettuna laskimoon 30 minuutin aikana. Toinen tutkimus tehtiin 8–11-vuotiaille lapsille, jotka saivat useita annoksia tigesykliiniä (0,75, 1 tai 1,25 mg/kg 50 mg:n maksimiannokseen asti) 12 tunnin välein annettuna laskimoon 30 minuutin aikana. Aloitusannosta ei annettu näissä tutkimuksissa. Farmakokineettisten parametrien yhteenvedo on annettu alla olevassa taulukossa.

Annos normalisoituna 1 mg/kg:aan Keskiarvo ± SD tigesykliinin C_{max} ja AUC lapsilla			
Ikä (vuosia)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Yksittäisannos			
8–11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12–16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Moniannos			
8–11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* yksittäisannoksen AUC _{0-∞} , moniannoksen AUC _{0-12h}			

Kohde-AUC_{0-12h} aikuisilla suositellun 100 mg aloitusannoksen jälkeen ja 50 mg annoksen antamisen jälkeen 12 tunnin välein oli noin 2500 ng•h/ml.

Kummassakin tutkimuksessa populaation farmakokineettisessä analyysissä havaittiin, että paino oli tigesykliinin puhdistuman kovariantti 8-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla. Jos 8–11-vuotiaille lapsille annetaan 1,2 mg/kg tigesykliiniä 12 tunnin välein (maksimiannos 50 mg 12 tunnin välein) ja 12–17-vuotiaille nuorille annetaan 50 mg tigesykliiniä 12 tunnin välein, tuloksena on todennäköisesti vastaava altistuminen kuin niillä aikuisilla, joita hoidetaan hyväksytyillä annoksilla.

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

Sukupuoli

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

Etninen syntyperä

Etninen syntyperä ei vaikuttanut puhdistumaan.

Paino

Puhdistuma (painon merkitys puhdistumassa huomioitu) ja AUC ei eronnut merkittävästi eri painoisilla potilailla, mukaan lukien ne, joiden paino oli ≥ 125 kg. AUC oli 24 % matalampi potilailla, joiden paino oli ≥ 125 kg. Tietoa ei ole olemassa potilaista, jotka painavat 140 kg tai enemmän.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin tigesykliiniä ihmisen vuorokausiannokseen verrattuna 8- (rotta) tai 10- (koira) kertaisia annoksia (AUC), havaittiin imukudoksen vähenemistä ja imusolmukkeiden, pernan ja kateenkorvan atrofiaa. Lisäksi todettiin erytrosyyttien, retikulosyyttien, leukosyyttien ja verihiutaleiden vähenemistä luuydinsuppression seurauksena, sekä ruoansulatuskanavan ja munuaisten hättävää vaikutuksia. Näiden muutosten osoitettiin olevan palautuvia kahden viikon sisällä lääkkeen annostelun lopettamisesta.

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

Eläinkokeissa tigesykliini läpäisi istukan ja oli löydettävissä sikiön kudoksista.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa tigesykliini aiheutti rotilla ja kaneilla sikiön painon pienenemistä (yhteydessä viivästyneeseen luunmuodostukseen). Tigesykliini ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla. Tigesykliini ei vaikuttanut rotilla pariutumiseen tai hedelmällisyyteen, kun altistus oli korkeintaan 4,7-kertainen ihmisille käytettävään vuorokausiannokseen nähden (AUC). Naarasrotilla ei todettu yhdisteeseen liittyviä vaikutuksia munasarjoihin tai kiimakiertoon, kun altistus oli korkeintaan 4,7-kertainen ihmisille käytettävään vuorokausiannokseen nähden (AUC).

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

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

Boluksena annettu suonensisäinen tigesykliini annos on saanut aikaan histamiinivasteen eläinkokeissa. Nämä vaikutukset havaittiin 14- (rotta) ja 3- (koira) kertaisilla annoksilla ihmisen vuorokausiannokseen verrattuna.

Merkkejä fotosensitiivisyydestä ei havaittu rotilla tigesykliinin annostelun jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maltoosimonohydraatti
Suolahappo (pH:n säätely)
Natriumhydroksidi (pH:n säätely)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 6 tunnin ajan 20-25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää edellä mainittuja aikoja kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden osalta.

Laimennettu liuos: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 20-25 °C:ssa ja 48 tunnin ajan 2-8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää edellä mainittuja aikoja kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden osalta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas lasinen injektio pullo (10 ml, tyyppi I lasia), jossa harmaa bromobutyylilikumitulppa ja auki napsautettava alumiinikorkki. Pakkauskoko: yksi tai kymmenen injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jauhe liuotetaan 5,3 ml:aan 0,9 % NaCl-injektioliuosta (9 mg/ml), 5 % dekstroosi-injektioliuosta (50 mg/ml) tai laktaattipitoista Ringerin injektioliuosta, jolloin tigesykliinin pitoisuudeksi tulee 10 mg/ml. Pulloa pyöritellään varovasti, kunnes lääkevalmiste on liennut. Välittömästi tämän jälkeen pullosta otetaan 5 ml lääkeaineliuosta ja lisätään se 100 ml:n infuusionestepussiin tai -pulloon.

100 mg:n annosta varten valmistetaan kaksi Tigecycline Accord -liuosta ja otetaan molemmista pulloista 5 ml, jotka lisätään 100 ml:n infuusionestepussiin tai -pulloon. Huom: Injektiopullossa on 6 %:n ylimäärä, 5 ml liuosta vastaa siis 50 mg:aa vaikuttavaa ainetta. Valmiin infuusioliuoksen värin tulee olla keltainen tai oranssi. Mikäli näin ei ole, esimerkiksi väri on vihreä tai musta, liuos on hävitettävä. Parenteraalisesti annettava valmiste tulee tarkistaa silmämääräisesti aina ennen antoa mahdollisten hiukkasten esiintymisen ja värinmuutosten varalta (esim. vihreä tai musta väri).

Tigesykliini annetaan suonensisäisesti sille tarkoitettun oman katetrin tai Y-katetrin kautta. Jos samaa kanavaa käytetään useampien vaikuttavien aineiden antoon, tulee katetri huuhdella joko suonensisäiseen käyttöön tarkoitettulla 0,9 % NaCl-liuoksella tai 5 % dekstroosiliuoksella ennen ja jälkeen tigesykliini-infuusion. Injektio tulee tehdä infuusionesteellä, joka on yhteensopiva tigesykliinin ja muiden samaa kanavaa pitkin annosteltavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 6.2).

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

Tigecycline Accordin kanssa yhteensopivia infuusionesteitä ovat suonensisäiseen käyttöön tarkoitettut 0,9 % (9 mg/ml) NaCl-liuos, 5 % (50 mg/ml) dekstroosiliuos sekä laktaattipitoinen Ringerin injektioliuos.

Annettaessa Y-katetrin kautta, tigesykliini laimennetaan 0,9 % natriumkloridilla. Tämä laimennos on yhteensopiva seuraavien lääkevalmisteiden tai liuottimien kanssa : amikasiini, dobutamiini, dopamiini HCl, gentamisiini, haloperidoli, laktaattipitoinen Ringerin-liuos, lidokaiini HCl, metoklopramidi, morfiini, noradrenaliini, piperasilliini/tatsobaktaami (EDTA formulaatio), kaliumkloridi, propofoli, ranitidiini HCl, teofylliini ja tobramysiini.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1394/001 (10 injektiopulloa)
EU/1/19/1394/002 (1 injektiopullo)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17. huhtikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tigecycline Accord 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
tigesykliini

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen injektiopullo sisältää 50 mg tigesykliiniä

3. LUETTELO APUAINEISTA

Jokainen injektiopullo sisältää maltoosimonohydraattia. pH:ta säädellään suolahapolla, ja tarvittaessa myös natriumhydroksidilla.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

infuusiokuiva-aine, liuosta varten

1 injektiopullo
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausselosteen liuottamis- ja laimentamisohje ennen käyttöä.
Annetaan laskimonsisäisenä injektiona liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1394/001 (10 injektiopulloa)
EU/1/19/1394/002 (1 injektiopullo)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tigecycline Accord 50 mg infuusiokuiva-aine
tigesykliini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tigecycline Accord 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten tigesykliini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle ja lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tigecycline Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tigecycline Accord -valmistetta
3. Miten Tigecycline Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tigecycline Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tigecycline Accord on ja mihin sitä käytetään

Tigecycline Accord on glysyylisykliniryhmään kuuluva antibiootti, joka estää tulehdusta aiheuttavien bakteerien kasvua.

Lääkäri on määrännyt Tigecycline Accord -valmistetta, koska sinulla tai vähintään 8-vuotiaalla lapsellasi on yksi seuraavista vakavista tulehdustyypeistä:

- Vaikea ihon tai pehmytkudoksen tulehdus (ihon alla oleva kudus), pois sulkien diabetekseen liittyvät jalkainfektiot.
- Vaikea vatsaontelon sisäinen tulehdus

Tigecycline Accord -valmistetta käytetään ainoastaan silloin, kun muita sopivia antibiootteja ei lääkärin mielestä ole.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tigecycline Accord -valmistetta

Älä käytä Tigecycline Accord -valmistetta

- jos olet allerginen tigesykliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet allerginen tetrasykliiniryhmän antibiooteille (esim. minosykliini, doksisykliini, ym.), saatat olla allerginen myös tigesykliinille.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Tigecycline Accord -valmistetta:

- Jos haavasi paranee huonosti tai hitaasti.
- Jos sinulla on ripulia, ennen Tigecycline Accord -valmisteen aloittamista. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle kehittyy ripuli hoidon aikana tai sen jälkeen. Älä ota mitään ripulilääkettä ennen kuin keskustele asiasta lääkärisi kanssa
- Jos sinulla on tai on aiemmin ollut tetrasykliiniryhmään kuuluvan antibiootin aiheuttamia haittavaikutuksia (esim. ihon herkistyminen auringonvalolle, kehittyvien hampaiden värin

muutoksia, haimatulehdus, ja muutoksia tietyissä laboratoriotuloksissa, joilla mitataan veresi hyytymiskykyä).

- Jos sinulla on tai on aiemmin ollut maksavaivoja. Maksavaivastasi riippuen lääkäri saattaa alentaa annostusta mahdollisten haittavaikutusten välttämiseksi.
- Jos sinulla on sappitukos (kolestaasi).
- Jos sinulla on verenvuotosairaus tai saat hoitoa veren hyytymistä ehkäisevillä lääkkeillä, sillä tämä lääke voi vaikuttaa veren hyytymiseen.

Tigecycline Accord -hoidon aikana:

- Kerro lääkärille heti, jos sinulle tulee allergiaoireita.
- Kerro lääkärille heti, jos sinulle tulee kovaa vatsakipua, pahoinvointia ja oksentelua. Nämä saattavat olla akuutin haimatulehduksen oireita (tulehtunut haima voi aiheuttaa kovaa vatsakipua, pahoinvointia ja oksentelua).
- Tietyissä vakavissa tulehduksissa lääkäri saattaa harkita Tigecycline Accord -valmisteen käyttöä yhdessä muiden antibioottien kanssa.
- Jos sinulle annetaan Tigecycline Accord -valmistetta, lääkäri seuraa vointiasi tarkasti toisen infektion kehittymisen varalta. Jos sinulle ilmaantuu toinen infektio, lääkäri saattaa määrätä sinulle jonkin muun antibiootin.
- Vaikka Tigecycline Accord, antibioottien tapaan, tappaa tiettyjä bakteereita, toiset bakteerit ja sienet saattavat jatkaa kasvamistaan. Tätä kutsutaan liikakasvuksi. Lääkäri seuraa sinua muiden mahdollisten tulehdusten suhteen ja hoitaa niitä tarvittaessa.

Lapset

Tigecycline Accord -valmistetta ei tule käyttää alle 8-vuotiailla lapsilla, koska tietoja turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole ja koska se saattaa aiheuttaa pysyviä hammasvaurioita kuten kehittyvien hampaiden värin muutoksia.

Muut lääkevalmisteet ja Tigecycline Accord

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Tigecycline Accord saattaa muuttaa tiettyjä laboratoriotuloksia, joilla mitataan veresi hyytymiskykyä. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät lääkkeitä, joiden tarkoituksena on estää veren liiallista hyytymistä (antikoagulantteja). Tällaisessa tilanteessa lääkäri seuraa vointiasi tarkoin.

Tigecycline Accord saattaa vaikuttaa ehkäisytablettien tehoon. Keskustele lääkärin kanssa mahdollisen lisäehkäisyn tarpeesta Tigecycline Accord -hoidon aikana.

Tigecycline Accord saattaa lisätä immuunijärjestelmää vaimentamien lääkkeiden (kuten takrolimuusin tai siklosporiinin) vaikutusta. On tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät näitä lääkkeitä, jotta vointiasi voidaan seurata tarkkaan.

Raskaus ja imetys

Tigecycline Accord -valmisteella saattaa olla haitallisia vaikutuksia sikiölle. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittykö tigesykliini äidinmaitoon. Kysy lääkäriltä neuvoa, ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

Tigecycline Accord voi aiheuttaa haittavaikutuksia kuten huimausta. Tämä saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai haitata koneiden käyttöä.

Tigecycline Accord sisältää natriumia

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

3. Miten Tigecycline Accord -valmistetta käytetään

Lääkäri tai hoitaja antaa Tigecycline Accord -hoidon sinulle.

Suositteltu annos aikuisille on 100 mg aluksi, jonka jälkeen jatketaan 50 mg annoksella 12 tunnin välein. Tämä annos annetaan laskimonsisäisesti (suoraan verenkiertoon) annostelun kestäessä 30 minuutista 60 minuuttiin.

Suositteltu annos 8–11-vuotiaille lapsille on 1,2 mg/kg 12 tunnin välein laskimonsisäisesti, maksimiannos on 50 mg 12 tunnin välein.

Suositteltu annos 12–17-vuotiaille nuorille on 50 mg 12 tunnin välein.

Hoitojakso kestää yleensä 5–14 päivää. Lääkäri päättää kuinka pitkään sinua tarvitsee hoitaa.

Jos saat enemmän Tigecycline Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että sinulle on annettu liian paljon Tigecycline Accord -valmistetta, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos Tigecycline Accord -annos jää antamatta

Jos epäilet, että yksi annos on jäänyt antamatta, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Pseudomembranoottista koliittia voi esiintyä eri antibioottien, mukaan lukien Tigecycline Accord -valmisteen, käytön yhteydessä. Tähän sisältyy vaikea-asteista, pitkäkestoista tai veristä ripulia, johon liittyy vatsakipua ja kuumetta. Tämä voi olla merkki vakavasta suolitulehduksesta, joka saattaa ilmaantua hoidon aikana tai sen jälkeen.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Yleisiä haittavaikutuksia ovat (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- paise (märkäpesäke), infektiot
- veren hyytymisen heikentymisen osoittavat laboratoriotestit
- huimaus
- injektion aiheuttama laskimon ärsytys, mukaan lukien kipu, punoitus, turvotus ja tukos
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, ruokahaluttomuus
- kohonnut maksaentsyymit, keltaisuus (veren bilirubiinirunsaus)
- kutina, ihottuma
- haavan huono tai viivästynyt paraneminen
- päänsärky
- kohonnut amylaasientsyymi (esiintyy sylkirauhasissa ja haimassa), veren ureatypen nousu
- keuhkokuume
- matala verensokeri
- verenmyrkytys (vakava infektio kehossa ja verenkierrossa) /septinen sokki (vakava sairaustila, joka voi johtaa monen elimen toimintahäiriöön ja verenmyrkytyksen seurauksena kuolemaan)
- pistoskohdan reaktio (kipu, punoitus, tulehdus)
- matala veren proteiinipitoisuus

Melko harvinaisia haittavaikutuksia ovat (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- akuutti haimatulehdus (joka saattaa aiheuttaa kovaa vatsakipua, pahoinvointia ja oksentelua)
- keltaisuus (ihon värjäytyminen keltaiseksi), maksatulehdus
- verihiutaleiden alentunut määrä veressä (joka saattaa lisätä verenvuotoalttiutta ja mustelmaherkkyyttä)

Harvinaisia haittavaikutuksia ovat (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta):

- veren pieni fibrinogeenipitoisuus (fibrinogeeni on veren hyytymiseen osallistuva proteiini)

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin), ovat:

- anafylaksiaa/anafylaktoidisia reaktioita, joiden yleisyyttä ei tiedetä, on myös raportoitu. Vakavuusaste vaihteli lievästä vakavaan, mukaan lukien äkillinen, yleistynyt allergiareaktio, joka saattoi johtaa hengenvaaralliseen sokkiin (esim. hengitysvaikeus, verenpaineen lasku, nopea pulssi).
- maksan vajaatoiminta
- ihottuma, jossa ihon raju rakkulamuodostus ja ihon kuoriutumisen on mahdollista (Stevens-Johnsonin oireyhtymä)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tigecycline Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää

Käyttövalmiiksi valmistetun liuoksen säilytys

Käyttökuntoon saatettu liuos: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 6 tunnin ajan 20-25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää edellä mainittuja aikoja kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden osalta.

Laimennettu liuos: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 20-25 °C:ssa ja 48 tunnin ajan 2-8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää edellä mainittuja aikoja kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden osalta.

Tigecycline Accord -liuos on väriltään keltainen tai oranssi liuotuksen jälkeen. Mikäli näin ei ole, liuos tulee hävittää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tigecycline Accord sisältää

Vaikuttava aine on tigesykliini. Jokainen injektiopullo sisältää 50 mg tigesykliiniä.

Muut aineet ovat maltoosimonohydraatti, suolahappo ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Tigecycline Accord on injektiopulloon pakattu infuusiokuiva-aine liuosta varten ja se on oranssinvärisen jauhe tai kakku ennen laimentamista. Lääkeaine toimitetaan sairaalaan yhden tai kymmenen kappaleen injektiopullopakkausissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Jauheeseen lisätään pieni määrä liuotinta. Pulloa pyöritetään varovasti, kunnes lääkeaine on liennut. Välittömästi tämän jälkeen liuosta otetaan pullosta ja lisätään 100 ml:n infuusionestepussiin tai muuhun sopivaan tiputuspulloon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistajat:

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

tai

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Käyttöohjeet (ks. myös tästä pakkausselosteesta 3. Miten Tigecycline Accord -valmistetta käytetään)

Jauhe liuotetaan 5,3 ml:aan 0,9 % NaCl-liuosta (9 mg/ml), 5 % dekstroosiliuosta (50 mg/ml) tai laktaattipitoista Ringerin injektoliuosta, jolloin tigesykliinin pitoisuudeksi tulee 10 mg/ml. Injektiopulloa pyöritellään varovasti, kunnes lääkeaine on liennut. Välittömästi tämän jälkeen pullosta otetaan 5 ml lääkeaineliuosta ja lisätään se 100 ml:n infuusionestepussiin tai -pulloon.

100 mg:n annosta varten valmistetaan kaksi Tigecycline Accord -liuosta ja otetaan molemmista pulloista 5 ml, jotka lisätään 100 ml:n infuusionestepussiin tai -pulloon.

Huom: Injektiopullossa on 6 %:n ylimäärä, 5 ml liuosta vastaa 50 mg:a vaikuttavaa ainetta. Valmiin infuusioliuoksen värin tulee olla keltainen tai oranssi. Mikäli näin ei ole, liuos on hävitettävä. Parenteraalisesti annettava valmiste tulee tarkistaa silmämääräisesti aina ennen antoa mahdollisten hiukkasten esiintymisen ja värimuutosten varalta (esim. vihreä tai musta väri).

Tigesykliini tulee antaa suonensisäisesti sille tarkoitetun oman katetrin tai Y-katetrin kautta. Jos samaa kanavaa käytetään useampien vaikuttavien aineiden antoon, tulee katetri huuhdella joko 0,9 % NaCl-liuoksella tai 5 % dekstroosiliuoksella ennen ja jälkeen tigesykliini-infuusion. Huuhtelu tulee tehdä infuusionesteellä, joka on yhteensopiva tigesykliinin ja muiden samaa kanavaa pitkin annosteltavien lääkkeiden kanssa.

Lääkkeen kanssa yhteensopivia infuusionesteitä ovat suonensisäiseen käyttöön tarkoitettu 0,9 % NaCl-liuos, 5 % dekstroosiliuos sekä laktaattipitoinen Ringerin injektoliuos.

Annettaessa Y-katetrin kautta tigesykliini laimennetaan 0,9 % natriumkloridilla. Tämä laimennos on yhteensopiva seuraavien lääkevalmisteiden tai liuottimien kanssa: amikasiini, dobutamiini, dopamiini HCl, gentamisiini, haloperidoli, laktaattipitoinen Ringerin liuos, lidokaiini HCl, metoklopramidi, morfiini, noradrenaliini, piperasilliini/tatsobaktaami (EDTA formulaatio), kaliumkloridi, propofoli, ranitidiini HCl, teofylliini ja tobramysiini.

Tigecycline Accord -valmistetta ei tule käyttää yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, joista ei ole käytettävissä yhteensopivuustietoa.

Käyttökuntoon saatettu liuos: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 6 tunnin ajan 20-25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää edellä mainittuja aikoja kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden osalta.

Laimennettu liuos: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 20-25 °C:ssa ja 48 tunnin ajan 2-8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää edellä mainittuja aikoja kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden osalta.

Valmiste on kertakäyttöinen; käyttämätön liuos tulee hävittää.