

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tygacil 50 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 5 ml Tygacil hetteglass inneholder 50 mg tigesyklin. Etter rekonstituering inneholder 1 ml 10 mg tigesyklin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til infusjon)

Oransje kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tygacil er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn over åtte år (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Kompliserte hud- og -bløtdelsinfeksjoner (cSSTI), unntatt infiserte diabetiske fotsår (se pkt. 4.4);
- Kompliserte intra-abdominale infeksjoner (cIAI).

Tygacil bør bare brukes i situasjoner hvor andre alternative antibiotika ikke er egnet (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Det bør tas hensyn til offentlige retningslinjer for bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt dosering er en startdose på 100 mg etterfulgt av 50 mg hver 12. time i 5 til 14 dager.

Barn og ungdom (8 til 17 år)

Barn i alderen 8 til < 12 år: 1,2 mg/kg tigesyklin intravenøst hver 12. time med en maksimaldose på 50 mg hver 12. time i 5 til 14 dager.

Ungdom i alderen 12 til < 18 år: 50 mg tigesyklin hver 12. time i 5 til 14 dager.

Varighet av behandlingen bør bestemmes av alvorlighetsgrad, infeksjonssted og pasientens kliniske respons.

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A og Child Pugh B).

Hos pasienter (inkludert pediatriske pasienter) med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C), bør dosen av tigesyklin reduseres med 50 %. Dosen til voksne bør reduseres til 25 mg hver 12. time etter startdosen på 100 mg. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) bør behandles med forsiktighet og overvåkes med hensyn til behandlingsrespons (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tygacil hos barn under 8 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Tygacil bør ikke brukes til barn under 8 år av hensyn til misfarging av tenner (se pkt. 4.4 og 5.1)

Administrasjonsmåte:

Tigesyklin administreres kun som intravenøs infusjon over 30 til 60 minutter (se pkt. 4.4 og 6.6). Tigesyklin bør helst administreres med en infusjonsvarighet på 60 minutter hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som er overfølsomme overfor antibiotika i tetrasyklin-klassen, kan være overfølsomme overfor tigesyklin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I kliniske studier av kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner (cSSTI), kompliserte intraabdominale infeksjoner (cIAI), diabetiske fotinfeksjoner, nosokomial pneumoni og studier av resistente patogener er det observert en numerisk høyere mortalitetsrate hos pasienter behandlet med tigesyklin i forhold til sammenlignende behandling. Årsakene til disse funnene er ikke kjent, men dårligere effekt og sikkerhet enn sammenlignende behandling kan ikke utelukkes.

Superinfeksjon

I kliniske studier av cIAI pasienter er redusert tilheling av operasjonssår blitt assosiert med superinfeksjon. En pasient som får redusert tilheling bør overvåkes med tanke på oppdagelse av superinfeksjon (se pkt. 4.8).

Pasienter som utvikler superinfeksjoner, særlig nosokomial pneumoni, synes å være forbundet med dårligere behandlingsresultater. Pasienter bør overvåkes nøye for utvikling av superinfeksjoner. Hvis annet infeksjonsfokus enn cSSTI eller cIAI påvises etter oppstart av tigesyklinbehandling, bør det vurderes å starte opp alternativ antibakteriell behandling som er vist å være effektiv i behandlingen av tilstedeværende infeksjonstype(r).

Anafylaksi

Potensielt livstruende anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner har blitt rapportert med tigesyklin (se pkt. 4.3 og 4.8).

Leversvikt

Tilfeller av leverskade med overveiende kolestatisk mønster, inkludert enkelte tilfeller av leversvikt med dødelig utfall, er blitt rapportert hos pasienter som fikk behandling med tigesyklin. Selv om leversvikt kan forekomme hos pasienter som behandles med tigesyklin på grunn av underliggende årsaker eller samtidig bruk av andre legemidler, bør et mulig bidrag fra tigesyklin vurderes (se pkt. 4.8).

Antibiotika i tetrasyklinklassen

Klassen glycylycyklian antibiotika er strukturelt lik klassen tetrasyklian antibiotika. Tigesyklin kan ha lignende bivirkninger som tetrasykliner. Slike reaksjoner kan være fotosensitivitet, pseudotumor cerebri, pankreatitt og anti-anabolsk virkning med økt BUN (blod-urea-nitrogen), azotemi, acidose og hyperfosfatemi (se pkt. 4.8).

Pankreatitt

Akutt pankreatitt, som kan være alvorlig, har oppstått (frekvens: mindre vanlig) i forbindelse med tigesyklinbehandling (se pkt. 4.8). Diagnosen akutt pankreatitt bør vurderes hos pasienter som tar tigesyklin og som utvikler kliniske symptomer, tegn eller unormale laboratorieverdier som antyder akutt pankreatitt. Flesteparten av de rapporterte tilfellene utviklet seg etter minst én ukes behandling. Tilfeller har blitt rapportert hos pasienter uten kjente risikofaktorer for pankreatitt. Pasientene ble vanligvis bedre etter avbrutt behandling med tigesyklin. I tilfeller med mistanke om utviklet pankreatitt bør det vurderes om behandling med tigesyklin skal avsluttes.

Koagulopati

Tigesyklin kan forlenge både protrombintid (PT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT). I tillegg er det rapportert om hypofibrinogenemi ved bruk av tigesyklin. Derfor skal blodkoaguleringsparametre slik som PT eller andre egnede antikoagulerings tester, inkludert fibrinogen i blodet, overvåkes før behandlingsstart med tigesyklin og jevnlig mens behandlingen pågår. Det anbefales å ta spesielle hensyn til pasienter med alvorlige sykdommer og pasienter som tar antikoagulasjonsmidler (se pkt. 4.5).

Underliggende sykdommer

Det er begrenset erfaring med bruk av tigesyklin ved behandling av infeksjoner hos pasienter med alvorlige underliggende sykdommer.

I kliniske studier med cSSTI var vanligste type infeksjon hos tigesyklin-behandlede pasienter cellulitt (58,6 %), etterfulgt av store abscesser (24,9 %). Pasienter med alvorlig underliggende sykdom, som de som var immunkompromitterte, hadde infiserte liggesår, eller hadde infeksjoner som krevde mer enn 14 dagers behandling (f. eks. nekrotiserende fasciitt), ble ikke inkludert. Et begrenset antall pasienter med komorbide faktorer som diabetes (25,8 %), perifer vaskulær sykdom (10,4 %), intravenøst stoffmisbruk (4,0 %) og HIV-infeksjon (1,2 %) ble inkludert. Det er også begrenset erfaring med behandling av pasienter som samtidig har bakteriemi (3,4 %). Disse pasientene bør derfor behandles med forsiktighet. Resultatene fra en stor studie hos pasienter med infisert diabetisk fotsår viste at tigesyklin var mindre effektiv enn sammenligningspreparatet. Tigesyklin er derfor ikke anbefalt for bruk hos disse pasientene (se pkt. 4.1).

I kliniske studier med cIAI var den vanligste type infeksjon hos tigesyklin-behandlede pasienter komplisert appendisitt (50,3 %), etterfulgt av andre mindre vanlige diagnoser, som komplisert kolecystitt (9,6 %), tarmperforasjoner (9,6 %), intra-abdominale abscesser (8,7 %), perforasjon av

mage- eller duodenalulcus (8,3 %), peritonitt (6,2 %) og komplisert divertikulose (6,0 %). Av disse pasientene hadde 77,8 % peritonitt observert ved operasjon. Det var et begrenset antall pasienter med underliggende alvorlige sykdommer, som immunkompromitterte pasienter, pasienter med APACHE II scores > 15 (3,3 %) eller med multiple intra-abdominale abscesser observert ved operasjon (11,4 %). Det er også begrenset erfaring med behandling av pasienter med samtidig bakteriemi (5,6 %). Disse pasientene bør derfor behandles med forsiktighet.

Antibakteriell kombinasjonsbehandling bør overveies hver gang tigesyklin skal administreres til alvorlig syke pasienter med cIAI sekundært til klinisk observert intestinal perforasjon eller pasienter med begynnende sepsis eller septisk sjokk (se pkt. 4.8).

Effekten av kolestase på tigesyklins farmakokinetikk er ikke fullstendig klarlagt. Utskillelse via galleveiene svarer for om lag 50 % av den totale tigesyklin-ekskresjonen. Pasienter med kolestase skal derfor overvåkes nøye.

Pseudomembranøs kolitt er rapportert med nesten alle antibakterielle midler og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré under eller etter administrering av antibakterielle midler (se pkt. 4.8).

Bruk av tigesyklin kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer, inkludert sopp. Pasienter bør overvåkes nøye under behandling (se pkt. 4.8).

Resultater av studier med tigesyklin hos rotter har vist misfarging av ben. Tigesyklin kan assosieres med permanent misfarging av tenner hos menneske dersom det brukes under tannutvikling (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Klinisk erfaring med bruk av tigesyklin til behandling av infeksjoner hos pediatriske pasienter over 8 år, er svært begrenset (se pkt. 4.8 og 5.1). Bruk hos barn bør derfor begrenses til kliniske situasjoner hvor det ikke finnes noen alternativ antibakteriell behandling.

Kvalme og oppkast er svært vanlige bivirkninger hos barn og ungdom (se pkt. 4.8). Man må være oppmerksom på mulig dehydrering. Tigesyklin bør helst administreres med en infusjonsvarighet på 60 minutter hos pediatriske pasienter.

Abdominale smerter er vanlig både hos barn og voksne. Abdominale smerter kan være tegn på pankreatitt. Dersom pasienten utvikler pankreatitt, skal behandling med tigesyklin seponeres.

Leverfunksjonstester, koagulasjonsparametere, hematologiske parametere, amylase og lipase bør overvåkes før oppstart av behandling med tigesyklin, og regelmessig i løpet av behandlingen.

Tygacil bør ikke brukes av barn under 8 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt og fordi tigesyklin kan være assosiert med permanent misfarging av tenner (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Tygacil inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 5 ml oppløsning. Pasienter som er på en natriumfattig diett, kan informeres om at legemidlet er godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig administrasjon av tigesyklin og warfarin (25 mg enkeltdose) til friske frivillige førte til reduksjon i clearance av R-warfarin og S-warfarin på henholdsvis 40 % og 23 % og en økning i AUC på henholdsvis 68 % og 29 %. Mekanismen bak denne interaksjonen er fortsatt ikke kartlagt.

Tilgjengelige data tyder ikke på at denne interaksjonen kan føre til signifikante INR-endringer. Da tigesyklin kan forlenge både protrombintid (PT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), bør imidlertid relevante koagulasjonstester monitoreres nøye dersom tigesyklin gis samtidig med antikoagulasjonsmidler (se pkt. 4.4). Warfarin påvirker ikke den farmakokinetiske profilen til tigesyklin.

Tigesyklin metaboliseres ikke i stor utstrekning. Det forventes derfor ikke at clearance av tigesyklin skal påvirkes av aktive substanser som hemmer eller øker aktiviteten av CYP450 isoformene. Tigesyklin er verken en kompetitiv hemmer eller en irreversibel hemmer av CYP450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2).

Anbefalt dosering av tigesyklin påvirker ikke hastigheten eller omfanget av absorpsjon eller clearance av digoksin (0,5 mg fulgt av 0,25 mg daglig) ved administrasjon til friske voksne. Digoksin påvirker ikke den farmakokinetiske profilen til tigesyklin. Dosejustering er derfor ikke nødvendig når man gir tigesyklin samtidig med digoksin.

Samtidig bruk av antibiotika og orale antikonsepsjonsmidler kan føre til nedsatt effekt av de orale antikonsepsjonsmidlene.

Samtidig bruk av tigesyklin og kalsinevrinhemmere som takrolimus eller ciklosporin, kan føre til en økning i bunnkonsentrasjonen av kalsinevrinhemmerne i serum. Derfor skal serumkonsentrasjonen av kalsinevrinhemmeren overvåkes under behandling med tigesyklin for å unngå legemiddeltoksisitet.

Basert på en *in vitro* studie er tigesyklin vist å være et P-glykoprotein (P-gp)-substrat. Samtidig bruk av P-gp-hemmere (f.eks. ketokonazol eller ciklosporin) eller P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin) kan påvirke farmakokinetikken til tigesyklin (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tigesyklin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. I likhet med alle antibiotika i tetrasyklin-klassen, kan tigesyklin også indusere varige tannskader (misfarging og emaljeskader) og en forsinkelse i ossifikasjonsprosesser hos fostre eksponert i uterus under siste halvdel av svangerskapet, samt hos barn under åtte år grunnet ansamling i vev med høy kalsiumomsetning og dannelse av kalsiumchelatkompleser (se pkt. 4.4). Tigesyklin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med tigesyklin nødvendig.

Amming

Det er ukjent om tigesyklin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av tigesyklin/metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tigesyklin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effektene av tigesyklin på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Prekliniske studier utført med tigesyklin på rotter indikerte ikke skadelige effekter på fertilitet eller reproduksjonsfunksjon. Hos hunnrotter var det ingen legemiddelrelaterte effekter på ovarier eller brunstperiodene ved eksponering opp til 4,7 ganger den humane dosen, basert på AUC (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet kan oppstå, og dette kan ha en påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det totale antallet pasienter med cSSTI og cIAI som ble behandlet med tigesyklin i kliniske fase III- og IV- studier er 2393.

Reversibel kvalme (21 %) og oppkast (13 %), som vanligvis oppsto tidlig (på behandlingsdag 1-2) og var milde eller moderate i alvorlighetsgrad, var de vanligste legemiddelrelaterte behandlingstrengende bivirkningene i kliniske studier.

Bivirkninger rapportert med tigesyklin, i kliniske studier og erfaring etter markedsføring, finnes i tabellform nedenfor:

Tabulert liste med bivirkninger

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		sepsis/septisk sjokk, pneumoni, abscess, infeksjoner			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		forlenget aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), forlenget protrombin tid (PT)	trombocytopeni, økt International Normalised Ratio (INR)	hypo-fibrinogenemi	
Forstyrrelser i immunsystemet					anafylaktiske / anafylaktoide reaksjoner* (se pkt. 4.3 og 4.4)
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		hypoglykemi, hypoproteinemi			
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet			
Karsykdommer		flebitt	tromboflebitt		
Gastro-intestinale sykdommer	kvalme, oppkast, diaré	abdominale smerter, dyspepsi, anoreksi	akutt pankreatitt (se pkt. 4.4)		

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i lever og galleveier		forhøyet aspartat-aminotransferase (ASAT) i serum og forhøyet alanin-aminotransferase (ALAT) i serum, hyperbilirubinemi	gulsott, leverskade, overveiende kolestatisk		leversvikt (se pkt. 4.4)
Hud- og underhuds-sykdommer		kløe, utslett			alvorlige hud-reaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet		redusert tilheling, reaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine	betennelse på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, ødem ved injeksjonsstedet, flebitt ved injeksjonsstedet		
Undersøkelser		forhøyet amylase i serum, økt blod-urea-nitrogen (BUN)			
*Bivirkning identifisert etter markedsføring					

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Klasseeffekter av antibiotika

Pseudomembranøs kolitt som kan variere i alvorlighet fra mild til livstruende (se pkt. 4.4).

Overvekst av ikke-følsomme organismer, inkludert sopp (se pkt. 4.4).

Klasseeffekter av tetrasyklin

Klassen glycylycyklinantibiotika er strukturelt lik klassen tetrasyklinantibiotika. Bivirkninger av tetrasyklinantibiotika kan inkludere fotosensitivitet, pseudotumor cerebri, pankreatitt og anti-anabolsk virkning som har ført til økt BUN (blod-urea-nitrogen), azotemi, acidose og hyperfosfatemi (se pkt. 4.4) eller fiksert legemiddelutslett.

Tigesyklin kan være assosiert med permanent misfarging av tenner dersom det brukes under tannutvikling (se pkt. 4.4).

I kliniske fase III- og IV-studier på cSSTI og cIAI ble det oftere rapportert om infeksjonsrelaterte alvorlige bivirkninger hos personer som ble behandlet med tigesyklin (7,1 %) versus sammenlignende behandling (5,3 %). Det ble observert signifikante forskjeller i sepsis/septisk sjokk med tigesyklin (2,2 %) versus sammenlignende behandling (1,1 %).

ASAT- og ALAT-forandringer ble rapportert hyppigere etter avsluttet behandling hos pasienter som fikk tigesyklin sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen, der hendelsene oppstod oftere under selve behandlingen.

I alle fase III- og IV-studier (cSSTI og cIAI) forekom dødsfall hos 2,4 % (54/2216) av pasientene som fikk tigesyklin og hos 1,7 % (37/2206) av pasientene som fikk sammenlignende aktive virkestoffer.

Pediatrisk populasjon

Svært begrensede sikkerhetsdata var tilgjengelige fra to farmakokinetikkstudier (se pkt. 5.2). Ingen nye eller uventede funn vedrørende sikkerhet ble observert for tigesyklin i disse studiene.

I en åpen farmakokinetikkstudie med stigende enkeltdose ble sikkerheten ved bruk av tigesyklin undersøkt hos 25 barn i alderen 8 til 16 år som nylig var blitt friske av infeksjoner. Bivirkningsprofilen til tigesyklin hos disse 25 personene var generelt i samsvar med bivirkningsprofilen for voksne.

Sikkerheten ved bruk av tigesyklin ble også undersøkt i en åpen farmakokinetikkstudie med stigende gjentatt dosering hos 58 barn i alderen 8 til 11 år med cSSTI (n=15), cIAI (n=24) eller samfunnservvert pneumoni (n=19). Bivirkningsprofilen til tigesyklin hos disse 58 personene var generelt i samsvar med bivirkningsprofilen for voksne, med unntak av kvalme (48,3 %), oppkast (46,6 %) og forhøyet lipase i serum (6,9 %), som ble sett oftere hos barn enn hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om behandling av overdosering. Intravenøs administrasjon av tigesyklin som en enkelt dose på 300 mg over 60 minutter til friske frivillige førte til økt forekomst av kvalme og oppkast. Tigesyklin fjernes ikke i vesentlig grad ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, tetrasykliner, ATC-kode: J01AA12

Virkningsmekanisme

Tigesyklin, et glycylycylinantibiotikum, hemmer proteintranslasjon i bakterier ved binding til 30S ribosom-subenheten og ved blokkering av amino-acyl tRNA-molekyler for A-setet på ribosomet. Dette hemmer inkorporering av aminosyreenheter i voksende peptidkjeder.

Tigesyklin er generelt ansett som bakteriostatisk. Ved 4 ganger minimum inhiberende konsentrasjon (MIC) ble det observert en 2-log reduksjon i koloniantall for tigesyklin mot *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Resistens

Tigesyklin kan motstå de to viktigste mekanismene for tetrasyklinresistens, ribosomal beskyttelse og effluks. Det er blitt påvist kryssresistens mellom tigesyklin og minocyklin-resistente isolater blant

Enterobacterales på grunn av MDR (multidrug resistance) effluks-pumper. Det er ingen mekanisme-basert kryssresistens mellom tigesyklin og de fleste klasser antibiotika.

Tigesyklin er utsatt for kromosomalt kodede multidrug-effluks-pumper hos *Proteae* og *Pseudomonas aeruginosa*. Patogener i familien *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. og *Morganella* spp.) er vanligvis mindre følsomme for tigesyklin enn andre medlemmer av *Enterobacterales*. Nedsatt følsomhet i begge gruppene skyldes overekspresjon av den uspesifikke AcrAB multi-drug effluks-pumpen. Nedsatt følsomhet for *Acinetobacter baumannii* skyldes overekspresjon av AdeABC effluks-pumpen.

Antibakteriell aktivitet i kombinasjon med andre antibakterielle midler

Det ble svært sjelden observert antagonisme mellom tigesyklin og andre vanlig brukte antibiotikaklasser i *in vitro*-studier.

Brytningspunkter

Minimum inhiberende konsentrasjon (MIC) brytningspunkter er fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) og er som følger:

EUCAST brytningspunkter		
Patogen	Minimum hemmende konsentrasjon (MIC) brytningspunkter (mg/l)	
	≤ S (følsom)	> R (resistent)
<i>Enterobacterales</i> : <i>Escherichia coli</i> og <i>Citrobacter koseri</i> : ^(†)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> -grupper A, B, C og G	≤ 0,125	> 0,125

^(†)For andre *Enterobacterales* varierer aktiviteten til tigesyklin fra utilstrekkelig i *Proteus* spp., *Morganella morganii* og *Providencia* spp til variabel i andre arter.

For anaerobe bakterier finnes det klinisk dokumentasjon for effekt på polymikrobielle intra-abdominale infeksjoner, men det finnes ingen korrelasjon mellom MIC-verdier, PK/PD-data og klinisk utfall. Det er derfor ikke fastsatt noen brytningspunkter for følsomhet. Det bør legges merke til at MIC-fordelingene for organismer i bakteriefamiliene *Bacteroides* og *Clostridium* er brede, og kan inkludere verdier over 2 mg/l tigesyklin.

Det er begrenset dokumentasjon for tigesyklins effekt på enterokokker. Kliniske studier har imidlertid vist effekt av tigesyklin på polymikrobielle intra-abdominale infeksjoner.

Følsomhet

Prevalens av ervervet følsomhet kan variere geografisk og over tid for utvalgte stammer, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ekspertråd bør søkes dersom den lokale resistensprevalensen er slik at det er tvil angående legemidlets egnethet ved enkelte infeksjoner.

Patogen
Vanligvis følsomme arter
<u>Gram-positive Aerober</u>
<i>Enterococcus</i> spp. [†]

Patogen
<i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> gruppen* (inkludert <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> og <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Viridans-gruppen streptokokker <u>Gram-negative Aerober</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Anaerober</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Arter der ervervet resistens kan være et problem
<u>Gram-negative Aerober</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>Anaerober</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen†
Naturlig resistente organismer
<u>Gram-negative Aerober</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Angir arter hvor aktivitet er demonstrert på en tilfredsstillende måte i kliniske studier.

† se pkt. 5.1, *Brytningspunkter* over.

Hjerteelektrofysiologi

En randomisert, placebo- og aktiv-kontrollert firearmet, gjennomgående overkrysningsstudie av QTc med 46 friske forsøkspersoner viste ingen signifikant effekt på QTc-intervall etter en enkel intravenøs dose med 50 mg eller 200 mg tigesyklin.

Pediatrik populasjon

I en åpen studie med stigende gjentatt dosering ble 39 barn i alderen 8 til 11 år med cIAI eller cSSTI gitt tigesyklin (0,75, 1, eller 1,25 mg/kg). Alle pasientene fikk tigesyklin i minst 3 påfølgende dager og maksimalt 14 påfølgende dager, med mulighet til å bytte til et oralt antibiotikum på eller etter dag 4.

Klinisk helbredelse ble vurdert mellom 10 og 21 dager etter siste behandlingsdose. Et sammendrag av resultatene for klinisk respons i "modified intent-to-treat" (mITT)-populasjonen er vist i tabellen nedenfor.

Klinisk helbredelse, mITT-populasjon

	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikasjon	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Totalt	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Effektdataene ovenfor bør tolkes med forsiktighet ettersom samtidig antibiotikabehandling var tillatt i denne studien. Dessuten bør det lave antallet pasienter i studien også tas i betraktning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tigesyklin administreres intravenøst og har derfor 100 % biotilgjengelighet.

Distribusjon

In vitro plasma proteinbinding av tigesyklin varierer fra omtrent 71 % til 89 % ved konsentrasjoner observert i kliniske studier (0,1 til 1,0 mikrog/ml). Farmakokinetikkstudier hos dyr og mennesker har vist at tigesyklin fordeles lett til vev.

Hos rotter som fikk enkeltdose eller flere doser av ¹⁴C-tigesyklin, var radioaktiviteten jevnt fordelt til de fleste vev, med høyest observert eksponering i benmarg, spyttkjertler, tyreoidkjertel, milt og nyrer. Steady-state distribusjonsvolumet for tigesyklin hos mennesker var gjennomsnittlig 500 til 700 l (7 til 9 l/kg), hvilket indikerer at tigesyklin i stor grad fordeles utover plasmavolumet og konsentreres i vev.

Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende hvorvidt tigesyklin kan krysse blod-hjerne-barrieren hos mennesker.

I kliniske farmakologiske studier med terapeutisk dosering på 100 mg etterfulgt av 50 mg hver 12. time, var serum tigesyklin steady-state C_{max} 866 ± 233 ng/ml for 30-minutters infusjoner og 634 ± 97 ng/ml for 60-minutters infusjoner. Steady-state AUC_{0-12h} var 2349 ± 850 ng•t/ml.

Biotransformasjon

Mindre enn 20 % tigesyklin metaboliseres i gjennomsnitt før utskillelse. Hos friske frivillige menn var uforandret tigesyklin det viktigste ¹⁴C-merkede stoffet som ble gjenfunnet i urin og feces etter administrasjon av ¹⁴C-tigesyklin. Men et glukuronid, en N-acetyl-metabolitt og en tigesyklin-epimer var også tilstede.

In vitro studier med levermikrosomer fra menneske indikerer at tigesyklin ikke hemmer metabolisme mediert via et av følgende seks cytokrom P450 (CYP)-isoformer: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 ved kompetitiv hemming. Tigesyklin viste heller ikke NADPH-avhengighet ved hemming av CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A, noe som indikerer fravær av mekanismebasert hemming av disse CYP-enzymene.

Eliminasjon

Gjenfinning av total radioaktivitet i feces og urin etter administrasjon av ¹⁴C-tigesyklin indikerer at 59 % av dosen skilles ut via galle/feces, og 33 % skilles ut i urin. Den primære utskillelsesveien for tigesyklin er biliær utskillelse av uendret tigesyklin. Glukuronidering og renal utskillelse av uendret tigesyklin er sekundære veier.

Total clearance av tigesyklin er 24 l/time etter intravenøs infusjon. Renal clearance er omtrent 13 % av total clearance. Tigesyklin viser en polyeksponensiell eliminasjon fra serum med gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid på 42 timer etter flere doser selv om det er stor interindividuell variabilitet.

In vitro studier med Caco-2-celler indikerer at tigesyklin ikke hemmer utskillelsen av digoksin, det kan dermed tyde på at tigesyklin ikke er en hemmer av P-glykoprotein (P-gp). Dette *in vitro* resultatet er forenlig med den manglende effekten tigesyklin har på digoksin clearance observert i legemiddelinteraksjonsstudien utført *in vivo*, som er beskrevet over (pkt. 4.5)

Tigesyklin er vist å være et substrat for P-gp basert på en studie gjort *in vitro* med cellelinjer som overuttrykte P-gp. Det er ikke kjent om P-gp mediert transport som skjer *in vivo* bidrar til utskillelsen av tigesyklin. Samtidig administrering av P-gp-hemmere (f.eks. ketokonazol eller ciklosporin) eller P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin) kan påvirke farmakokinetikken til tigesyklin.

Spesielle grupper

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetisk fordeling av tigesyklin etter en enkeltdose ble ikke endret hos pasienter med mild leverinsuffisiens. Systemisk clearance av tigesyklin ble riktignok redusert med 25 % og 55 %, og halveringstiden til tigesyklin ble forlenget med 23 % og 43 % hos pasienter med henholdsvis moderat eller alvorlig leverinsuffisiens (Child Pugh B og C) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetisk fordeling av tigesyklin etter en enkeltdose ble ikke endret hos pasienter med mild nyreinsuffisiens (kreatininclearance < 30 ml/min, n=6). Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon var AUC 30 % større enn hos individer med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

Samlet sett ble det ikke observert noen forskjeller i farmakokinetikk mellom friske, eldre individer og yngre individer (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til tigesyklin ble undersøkt i to studier. I den første studien deltok barn i alderen 8-16 år (n=24) som fikk enkeltdoser av tigesyklin (0,5, 1 eller 2 mg/kg, opptil en maksimumsdose på henholdsvis 50 mg, 100 mg og 150 mg) administrert intravenøst i løpet av 30 minutter. Den andre studien ble utført med barn i alderen 8 til 11 år som fikk gjentatte doser tigesyklin (0,75, 1 eller 1,25 mg/kg opptil en maksimumsdose på 50 mg) hver 12. time administrert intravenøst i løpet av 30 minutter. Ingen støtdose ble administrert i disse studiene. Farmakokinetiske parametre er oppsummert i tabellen nedenfor.

Dose normalisert til 1 mg/kg Gjennomsnitt ± SD Tigesyklin C_{max} og AUC hos barn			
Alder (år)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•time/ml)*
Enkeltdose			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 – 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Gjentatte doser			
8 – 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* enkeltdose AUC _{0-∞} , gjentatt dose AUC _{0-12 timer}			

Beregnet AUC_{0-12 timer} hos voksne etter den anbefalte dosen på 100 mg som støtdose og 50 mg hver 12. time, var omtrent 2500 ng•time/ml.

Farmakokinetisk populasjonsanalyse av begge studiene identifiserte kroppsvekt som en kovariat for tigesyklin-clearance hos barn over 8 år. Et doseregime med 1,2 mg/kg tigesyklin hver 12. time (med en maksimumsdose på 50 mg hver 12. time) for barn i alderen 8 til <12 år og 50 mg hver 12. time for ungdom i alderen 12 til <18 år vil sannsynligvis føre til en tilsvarende eksponering som hos voksne som behandles med det godkjente doseregimet.

Det ble observert høyere C_{max}-verdier hos flere barn enn hos voksne i disse studiene. Som en følge av dette bør infusjonsraten for tigesyklin hos barn og ungdom følges nøye.

Kjønn

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i clearance av tigesyklin mellom menn og kvinner. Det ble anslått at AUC var 20 % større hos kvinner enn hos menn.

Rase

Det var ingen forskjeller i clearance av tigesyklin mellom ulike raser.

Vekt

Det var ikke signifikant forskjell i clearance, vektjustert clearance og AUC hos pasienter med ulik vekt, inkludert pasienter som veide ≥ 125 kg. AUC var 24 % lavere hos pasienter som veide ≥ 125 kg. Det finnes ikke data for pasienter som veier 140 kg og mer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I gjentatte dose-toksisitetsstudier i rotte og hund er det sett lymfoid deplesjon/atrofi av lymfeknuter, milt og thymus, nedsatt antall erytrocytter, retikulytter, leukocyter og blodplater forbundet med benmargshypocellularitet og renale og gastrointestinale bivirkninger ved tigesyklin-eksponering på 8 og 10 ganger human daglig dose basert på AUC i henholdsvis rotter og hunder. Disse endringene ble vist å være reversible etter to ukers dosering.

Ikke-reversibel misfarging av ben ble observert hos rotter etter to ukers dosering.

Resultater fra dyrestudier indikerer at tigesyklin krysser placenta og gjenfinnes i føtalt vev. I reproduksjonstoksisitetsstudier er redusert fostervekt hos rotter og kaniner (med assosiert forsinkelse av ossifikasjon) observert med tigesyklin. Tigesyklin var ikke teratogent hos rotte eller kanin. Tigesyklin påvirket ikke parring eller fertilitet hos rotter ved eksponering opp til 4,7 ganger den humane dosen, basert på AUC. Hos hunnrotter var det ingen legemiddelrelaterte effekter på ovarier eller brunstperiodene ved eksponering opp til 4,7 ganger den humane dosen, basert på AUC

Resultater fra bruk av ^{14}C -merket tigesyklin i dyrestudier indikerer at tigesyklin lett utskilles via melk hos diende rotter. I samsvar med den begrensede orale biotilgjengeligheten av tigesyklin, er det liten eller ingen systemisk eksponering for tigesyklin hos avkom som ammes som et resultat av eksponering via morsmelk.

Livstidsstudier hos dyr for å vurdere karsinogent potensiale av tigesyklin er ikke gjennomført, men korttids gentoksisitetsstudier med tigesyklin var negative.

Intravenøs administrasjon av tigesyklin bolus-dose er assosiert med histaminrespons i dyrestudier. Disse effektene ble observert ved eksponering for 14 og 3 ganger human daglig dose basert på AUC i henholdsvis rotter og hunder.

Det ble ikke observert fotosensitivitet hos rotter etter administrasjon av tigesyklin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat

Saltsyre

Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Følgende virkestoffer må ikke administreres samtidig gjennom samme Y-kobling som tigesyklin: Amfotericin B, amfotericin B lipidkompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol og intravenøse oppløsninger som kan føre til at pH blir høyere enn 7.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Når produktet er ferdig rekonstituert og fortynnet i posen eller annen egnet infusjonsbeholder (f.eks. glassbeholder), skal tigesyklin brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml type I klart hetteglass med tilpasset grå butylgummi-propp og omsluttende flip-off aluminiumshette. Tygacil leveres i pakninger á 10 hetteglass i et brett.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulver bør rekonstitueres med 5,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå en konsentrasjon på 10 mg/ml tigesyklin. Hetteglasset bør roteres forsiktig inntil legemidlet er oppløst. Deretter trekkes 5 ml av den rekonstituerte løsningen umiddelbart fra hetteglasset og tilsettes en 100 ml infusjonspose til intravenøs bruk eller en annen egnet infusjonsbeholder (f.eks. glassbeholder).

For en dose på 100 mg oppløses innholdet i to hetteglass i en 100 ml infusjonspose til intravenøs bruk eller en annen egnet infusjonsbeholder (f.eks. glassbeholder). NB: Hetteglasset inneholder et overskudd på 6 %. Fem ml rekonstituert oppløsning tilsvarer derfor 50 mg virkestoff. Den rekonstituerte oppløsningen skal være gul til oransje i farge. Hvis den ikke er det, skal oppløsningen kastes. Parenterale produkter skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging (f.eks. grønn eller svart) før administrasjon.

Tigesyklin skal administreres intravenøst gjennom en egen slange eller en Y-kobling. Hvis den samme intravenøse slangen benyttes til infusjon av flere virkestoffer etter hverandre, skal slangen skylles før og etter infusjon av tigesyklin med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Injeksjon skal gjøres med en infusjonsvæske som er kompatibel med tigesyklin og andre legemidler som gis via denne felles slangen (se pkt. 6.2).

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Kompatible intravenøse løsninger inkluderer: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning og Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning.

Ved administrasjon via Y-kobling er kompatibilitet med tigesyklin fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning vist for følgende legemidler eller fortynningsmidler: amikacin, dobutamin, dopaminhydroklorid, gentamicin, haloperidol, Ringer-laktat, lidokainhydroklorid, metoklopramid, morfin, noradrenalin, piperacillin/tazobactam (EDTA-formulering), kaliumklorid, propofol, ranitidinhydroklorid, teofyllin og tobramycin.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/336/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2006
Dato for siste fornyelse: 22 februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Wyeth Lederle S.r.l
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Italia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tygacil 50 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
tigesyklin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 50 mg tigesyklin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hvert hetteglass inneholder laktosemonohydrat. pH er justert med saltsyre og hvis nødvendig natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk for informasjon om rekonstituering og fortynning.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/06/336/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tygacil 50 mg pulver til infusjonsvæske
tigesyklin
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tygacil 50 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning tigesyklin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tygacil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tygacil
3. Hvordan Tygacil gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tygacil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tygacil er og hva det brukes mot

Tygacil er et antibiotikum i gruppen glycyklcykliner som virker ved å stoppe veksten av bakterier som forårsaker infeksjoner.

Legen din har forskrevet Tygacil fordi du eller barnet ditt som er minst 8 år gammelt, har en av følgende alvorlige infeksjoner:

- komplisert infeksjon i huden eller i bløtvev (bindevevslagene under huden), unntatt infiserte diabetiske fotsår
- komplisert infeksjon i magen.

Tygacil brukes bare når legen din mener at andre antibiotika ikke er passende.

2. Hva du må vite før du får Tygacil

Bruk ikke Tygacil

- dersom du er allergisk overfor tigesyklin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du er allergisk mot tetrasyklin-antibiotika (f.eks. minocyklin, doksycyklin, osv.) kan du også være allergisk mot tigesyklin.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Tygacil:

- hvis du har dårlig eller langsom sårtilheling.
- hvis du plages med diaré før du starter med Tygacil. Om du får diaré under eller etter behandlingen med Tygacil, si ifra til legen din. Ta ikke noen medisin mot diaré før du har snakket med legen din.
- hvis du tidligere har hatt noen bivirkninger av tetrasyklin-antibiotika (f.eks. overfølsomhet i huden for sollys, misfarging av tannemaljen på tenner under utvikling, betennelse i bukspyttkjertelen, forandringer av enkelte blodprøver som viser hvor godt ditt blod koagulerer).
- hvis du har eller har hatt en leversykdom. Avhengig av tilstanden til leveren din, vil legen kunne redusere dosen for å unngå mulige bivirkninger.
- hvis du har blokkerte galleganger (kolestase).
- hvis du har en blødersykdom eller tar antikoagulerende legemidler, da dette legemidlet kan påvirke koaguleringen til blodet.

Under behandling med Tygacil:

- Informer legen din umiddelbart hvis du får symptomer på en allergisk reaksjon.
- Informer legen din umiddelbart hvis du får alvorlige magesmerter, kvalme og oppkast. Dette kan være symptomer på akutt bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt).
- Ved enkelte alvorlige infeksjoner kan legen din vurdere å bruke Tygacil i kombinasjon med andre antibiotika.
- Legen din vil overvåke deg nøye for utvikling av andre bakterielle infeksjoner. Hvis du utvikler en annen bakteriell infeksjon, kan legen din forskrive et annet antibiotikum spesifikt for den infeksjonen.
- Selv om antibiotika, inklusive Tygacil, bekjemper visse bakterier, kan andre bakterier og sopp fortsette å vokse. Dette kalles overvekst. Legen din vil overvåke deg med tanke på mulige infeksjoner og behandle disse om nødvendig.

Barn

Tygacil skal ikke brukes av barn under 8 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen og fordi det kan gi permanente tannskader som misfarging av tenner i utvikling.

Andre legemidler og Tygacil

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Tygacil kan påvirke enkelte tester som viser hvor godt blodet ditt leverer seg. Det er viktig at du informerer legen din hvis du bruker legemidler som forhindrer at blodet klumper seg for mye (kalt antikoagulanter). Om dette er tilfelle, vil legen din overvåke deg nøye.

Tygacil kan påvirke effekten av p-piller. Rådfør deg med legen din om hvorvidt du vil trenge en annen prevensjonsform mens du får behandling med Tygacil.

Tygacil kan øke effekten av legemidler som brukes til å dempe immunforsvaret (som takrolimus og ciklosporin). Dersom du tar disse legemidlene er det viktig at du forteller det til legen din, slik at du kan overvåkes nøye.

Graviditet og amming

Tygacil kan forårsake fosterskade. Snakk med lege før du tar Tygacil dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om Tygacil går over i morsmelk hos mennesker. Rådfør deg med lege før du ammer barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Tygacil kan forårsake bivirkninger som svimmelhet. Dette kan svekke din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Tygacil inneholder natrium

Tygacil inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 5 ml med oppløsning, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan Tygacil gis

Tygacil gis til deg av en lege eller sykepleier.

Den anbefalte dosen til voksne er 100 mg som startdose etterfulgt av 50 mg hver 12. time. Denne dosen gis intravenøst (direkte i blodbanen) over en periode på 30 til 60 minutter.

Den anbefalte dosen til barn i alderen 8 til <12 år er 1,2 mg/kg intravenøst hver 12. time med en maksimumsdose på 50 mg hver 12. time.

Den anbefalte dosen til ungdom i alderen 12 til <18 år er 50 mg hver 12. time.

Behandlingstiden er normalt 5 til 14 dager. Legen din avgjøre hvor lang behandling du trenger.

Dersom du får for mye av Tygacil

Rådfør deg umiddelbart med lege eller sykepleier hvis du er bekymret for at du har fått for mye Tygacil.

Dersom du har glemt å ta Tygacil

Rådfør deg umiddelbart med lege eller sykepleier hvis du er bekymret for at du ikke har fått en dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pseudomembranøs kolitt kan oppstå med de fleste antibiotika inkludert Tygacil. Dette består av alvorlig, vedvarende eller blodig diaré assosiert med magesmerte eller feber, som kan være et tegn på alvorlig tarmbetennelse, som kan oppstå under eller etter behandlingen din.

Svært vanlige bivirkninger er (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- Kvalme, oppkast, diaré

Vanlige bivirkninger er (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Byll (ansamling av verk), infeksjoner
- Laboratorietester som viser nedsatt evne til blodlevring
- Svimmelhet
- Irritasjon i venen som følge av injeksjonen, inkludert smerte, betennelse, hevelse og blodlevring
- Magesmerter, dyspepsi (bukesmerter og fordøyelsesplager), anoreksi (tap av appetitt)
- Økte leverenzymmer og hyperbilirubinemi (overskudd av gallepigment i blodet)
- Pruritus (kløe) og utslett
- Dårlig eller langsom sårtilheling
- Hodepine
- Forhøyet amylase, et enzym som finnes i spyttkjertlene og bukspyttkjertelen, forhøyet blod-urea nitrogen (BUN)
- Lungebetennelse
- Lavt blodsukker
- Sepsis (alvorlig infeksjon i kroppen og blodbanen)/septisk sjokk (alvorlig medisinsk tilstand som kan føre til multiorgan svikt og død som et resultat av sepsis)
- Reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, rødhet, betennelse)
- Lave proteinnivåer i blodet

Mindre vanlige bivirkninger er (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- Akutt pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen som kan føre til alvorlig magesmerte, kvalme og oppkast)
- Gulsott (gulfarging av huden), leverbetennelse
- Lave blodplatenivåer i blodet (som kan føre til økt blødningstendens og blåmerker/hematom)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- Lavt nivå av fibrinogen i blodet (et protein som er involvert i blodlevring)

Bivirkninger hvor hyppigheten ikke er kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner (som kan variere fra milde til alvorlige, inkludert uventet, generalisert allergisk reaksjon som kan føre til livstruende sjokk [f.eks. vanskeligheter med å puste, fall i blodtrykk og rask puls])
- Leversvikt
- Hudutslett, som kan føre til alvorlig blemmedannelse og avflassing av huden (Stevens-Johnson syndrom)

Tigesyklin er et antibiotikum i tetrasyklin-klassen og kan ha lignende bivirkninger. Disse bivirkningene kan inkludere: fiksert legemiddelutslett (kan se ut som runde eller ovale røde og hovne flekker i huden, blemmer (elveblest), kløe).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tygacil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevaring etter tilberedning

Når pulveret er oppløst og fortynnet klart til bruk, skal det gis til deg umiddelbart.

Oppløsningen med Tygacil skal være gul til oransje i farge etter oppløsning. Hvis den ikke er det, skal oppløsningen kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tygacil

Virkestoffet er tigesyklin. Hvert hetteglass inneholder 50 mg tigesyklin.

Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, saltsyre og natriumhydroksid.

Hvordan Tygacil ser ut og innholdet i pakningen

Tygacil leveres som pulver til infusjonsvæske, oppløsning i hetteglass og ser ut som et oransje pulver eller kake før det fortynnes. Disse hetteglassene leveres til sykehus i pakninger med 10 hetteglass. Pulveret skal blandes med en liten mengde væske i hetteglasset. Hetteglasset bør roteres forsiktig inntil

legemidlet er oppløst. Deretter trekkes oppløsningen umiddelbart opp fra hetteglasset og tilsettes en 100 ml intravenøs infusjonspose eller en annen egnet infusjonsbeholder på sykehuset.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Tilvirker

Wyeth Lederle S.r.l
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

**България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България**

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMAGmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 5500

France

Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s
področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0) 1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná
zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvijā

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for bruk og håndtering (se også 3. Hvordan Tygacil gis i dette pakningsvedlegget)

Pulveret bør rekonstitueres med 5,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå en konsentrasjon på 10 mg/ml tigesyklin. Hetteglasset bør roteres forsiktig inntil legemidlet er oppløst. Deretter trekkes 5 ml av den rekonstituerte oppløsningen umiddelbart fra hetteglasset og tilsettes en 100 ml infusjonspose til intravenøs bruk eller en annen egnet infusjonsbeholder (f.eks. glassbeholder).

For en dose på 100 mg rekonstitueres to hetteglass i en 100 ml infusjonspose til intravenøs bruk eller en annen egnet infusjonsbeholder (f.eks. glassbeholder).

NB: Hetteglasset inneholder et overskudd på 6 %. 5 ml rekonstituert oppløsning tilsvarer derfor 50 mg legemiddel. Den rekonstituerte oppløsningen skal være gul til oransje i farge. Hvis den ikke er det, skal løsningen kastes. Parenterale produkter skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging (f.eks. grønn eller svart) før administrasjon.

Tigesyklin bør administreres intravenøst gjennom en egen slange eller en Y-kobling. Hvis den samme intravenøse slangen benyttes til infusjon av flere virkestoffer etter hverandre, skal slangen skylles før og etter infusjon av tigesyklin med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Injeksjon skal gjøres med en infusjonsvæske som er kompatibel med tigesyklin og andre legemidler som gis via denne felles slangen.

Kompatible intravenøse oppløsningsvæsker inkluderer: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning og Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning.

Ved administrasjon via Y-kobling er kompatibilitet med tigesyklin fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske vist for følgende legemidler eller fortynningsmidler: amikacin, dobutamin, dopaminhydroklorid, gentamicin, haloperidol, Ringer-laktat, lidokainhydroklorid, metoklopramid, morfin, noradrenalin, piperacillin/tazobactam (EDTA-formulering), kaliumklorid, propofol, ranitidinhydroklorid, teofyllin og tobramycin.

Tygacil må ikke blandes med andre legemidler hvor forlikelighetsdata ikke er tilgjengelig.

Når produktet er ferdig tilberedt og oppløst i posen eller annen egnet infusjonsbeholder (f.eks. glassbeholder), skal tigesyklin brukes umiddelbart.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. All ubrukt oppløsning må kasseres.