

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tigecycline Hikma 50 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 50 mg tigecycline.
Na reconstitutie bevat 1 ml 10 mg tigecycline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Oranje of oranjerood gevriesdroogd poeder of koek, vrij van zichtbaar bewijs van verontreiniging. De pH van de gereconstitueerde oplossing varieert tussen de 4,0 en de 6,0, en de osmolariteit ligt tussen de 240 – 320 mOsm/kg, afhankelijk van het oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tigecycline is geïndiceerd bij volwassenen en bij kinderen vanaf acht jaar voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen (cSSTI), uitgezonderd diabetische voetinfecties (zie rubriek 4.4)
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties (cIAI)

Tigecycline dient alleen gebruikt te worden wanneer andere antibiotica niet geschikt zijn (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Er dient rekening gehouden te worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is een startdosis van 100 mg gevolgd door 50 mg elke 12 uur gedurende 5 tot 14 dagen.

Kinderen en adolescenten (8 tot en met 17 jaar oud)

Kinderen in de leeftijd van 8 tot <12 jaar: 1,2 mg/kg tigecycline elke 12 uur intraveneus tot een maximale dosis van 50 mg elke 12 uur gedurende 5 tot 14 dagen.

Adolescenten in de leeftijd van 12 tot <18 jaar: 50 mg tigecycline elke 12 uur gedurende 5 tot 14

dagen.

De duur van de therapie dient bepaald te worden door de ernst, de plaats van de infectie en de klinische respons van de patiënt.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Leverstoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie (Child Pugh A en Child Pugh B).

Bij patiënten (inclusief kinderen) met een ernstig verminderde leverfunctie (Child Pugh C) dient de dosis Tigecycline met 50% verminderd te worden. De dosis voor volwassenen dient te worden verminderd tot 25 mg elke 12 uur volgend op de oplaaddosis van 100 mg. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child Pugh C) dienen met voorzichtigheid behandeld te worden en dienen gecontroleerd te worden op behandelingsrespons (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierstoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een gestoorde nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tigecycline bij kinderen jonger dan 8 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Tigecycline mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar vanwege verkleuring van de tanden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Wijze van toediening:

Tigecycline wordt alleen toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende 30 tot 60 minuten (zie rubrieken 4.4 en 6.6). Tigecycline dient bij kinderen bij voorkeur te worden toegediend gedurende een infusieperiode van 60 minuten (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten die overgevoelig zijn voor tetracycline-klasse antibiotica kunnen overgevoelig zijn voor tigecycline.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens klinische onderzoeken met gecompliceerde infecties van huid en weke delen (cSSTI), gecompliceerde intra-abdominale infecties (cIAI), diabetische voetinfecties, nosocomiale pneumonie en onderzoeken met resistente pathogenen, werd een numeriek hogere mortaliteit waargenomen onder de met tigecycline behandelde patiënten dan bij de vergelijkende behandeling. De oorzaken van deze bevindingen zijn onbekend. Echter, verminderde werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van de comparatoren in het onderzoek kan niet uitgesloten worden.

Superinfectie

Bij cIAI-patiënten in klinische studies is een verstoorde heling van de operatiewond in verband gebracht met een superinfectie. Een patiënt met een verstoorde wondheling dient gecontroleerd te

worden op het ontstaan van een superinfectie (zie rubriek 4.8).

Patiënten die superinfecties ontwikkelen, nosocomiale pneumonie in het bijzonder, worden in verband gebracht met een slechtere uitkomst. Patiënten dienen nauwgezet gemonitord te worden op de ontwikkeling van een superinfectie. Als na het begin van de behandeling met tigecycline een andere infectiehaard dan cSSTI of cIAI geïdentificeerd wordt, dient het instellen van een alternatieve antibacteriële behandeling overwogen te worden waarvan is aangetoond dat deze effectief is in de behandeling van dit specifieke type infectie(s).

Anafylaxie

Anafylaxie/anafylactoïde reacties, in potentie levensbedreigend, zijn gemeld bij gebruik van tigecycline (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Leverfalen

Gevalen van beschadiging van de lever met een overwegend cholestatisch patroon, inclusief enkele gevallen van leverinsufficiëntie met een fatale uitkomst, zijn gemeld bij patiënten die tigecycline-behandeling kregen. Hoewel leverinsufficiëntie bij patiënten die met tigecycline worden behandeld voor kan komen als gevolg van onderliggende condities of comediatie, dient een mogelijke bijdrage van tigecycline overwogen te worden (zie rubriek 4.8).

Tetracycline klasse antibiotica

Glycylcycline-klasse antibiotica zijn structureel vergelijkbaar met tetracycline-klasse antibiotica. Tigecycline kan dezelfde bijwerkingen als tetracycline-klasse antibiotica hebben. Deze reacties zijn onder andere: fotosensitiviteit, pseudotumor cerebri, pancreatitis en anti-anabole werking wat tot verhoogde BUN geleid heeft, azotemie, acidose en hyperfosfatemie (zie rubriek 4.8).

Pancreatitis

Acute pancreatitis die ernstig kan zijn, is opgetreden (frequentie: soms) in verband met tigecyclinebehandeling (zie rubriek 4.8). De diagnose acute pancreatitis dient overwogen te worden bij patiënten die tigecycline krijgen en die klinische symptomen, tekenen of laboratoriumafwijkingen ontwikkelen die duiden op acute pancreatitis. De meeste van de gerapporteerde gevallen ontwikkelden zich na ten minste één behandelweek. Er zijn gevallen gemeld bij patiënten zonder bekende risicofactoren voor pancreatitis. Gewoonlijk treedt bij patiënten verbetering op na het stoppen van de tigecyclinebehandeling. Men dient staken van de behandeling met tigecycline te overwegen als pancreatitis optreedt.

Coagulopathie

Tigecycline kan zowel de protrombinetijd (PT) als de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) verlengen. Bovendien is er melding gemaakt van hypofibrinogenemie bij het gebruik van tigecycline. Daarom dienen coagulatieparameters zoals PT of een andere geschikte anticoagulatietest, waaronder fibrinogeen in het bloed, te worden gecontroleerd vóór de start van de behandeling met tigecycline, en regelmatig tijdens de behandeling. Speciale zorg wordt aanbevolen bij ernstig zieke patiënten en bij patiënten die ook anticoagulantia gebruiken (zie rubriek 4.5).

Onderliggende aandoeningen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van tigecycline voor de behandeling van infecties bij patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen.

In klinische studies met cSSTI was het meest voorkomende type infectie bij patiënten die met tigecycline werden behandeld cellulitis (58,6%), gevolgd door ernstige abscessen (24,9%). Patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen zoals patiënten die immunogecompromiteerd waren, patiënten met geïnfecteerde decubituswonden of patiënten die infecties hadden waarbij een behandeling van meer dan 14 dagen nodig was (bijvoorbeeld necrotiserende fasciitis), waren niet geïncludeerd. Een beperkt aantal patiënten werd geïncludeerd met comorbide factoren zoals diabetes (25,8%), perifere vasculaire aandoeningen (10,4%), intraveneus misbruik van middelen (4,0%) en

HIV-positieve infectie (1,2%). Ook is er beperkte ervaring beschikbaar met de behandeling van patiënten met gelijktijdig voorkomende bacteriëmie (3,4%). Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd bij het behandelen van zulke patiënten. De resultaten van een grote studie met patiënten met diabetische voetinfecties lieten zien dat tigecycline minder werkzaam was dan de comparator. Daarom wordt tigecycline niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.1).

In klinische studies met cIAI was het meest voorkomende type infectie bij de met tigecycline behandelde patiënten gecompliceerde appendicitis (50,3%), gevolgd door andere diagnoses die minder vaak gemeld werden zoals gecompliceerde cholecystitis (9,6%), darmperforatie (9,6%), intra-abdominale abcessen (8,7%), maag- of duodenumulcusperforatie (8,3%), peritonitis (6,2%) en gecompliceerde diverticulitis (6,0%). Van deze patiënten had 77,8% chirurgisch duidelijke peritonitis. Er was een beperkt aantal patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen zoals immunogecompromitteerde patiënten, patiënten met APACHE-II-scores > 15 (3,3%), of met chirurgisch duidelijke, meervoudige intra-abdominale abcessen (11,4%). Ook is er beperkte ervaring bij het behandelen van patiënten met gelijktijdig voorkomende bacteriëmie (5,6%). Daarom wordt voorzichtigheid geboden bij het behandelen van zulke patiënten.

Het gebruik van antibacteriële combinatietherapie dient overwogen te worden wanneer tigecycline zal worden toegediend bij ernstig zieke patiënten met cIAI die secundair zijn aan een klinisch manifeste intestinale perforatie of patiënten met beginnende sepsis of shock (zie rubriek 4.8).

Het effect van cholestase op de farmacokinetiek van tigecycline is niet eenduidig vastgesteld. Gal excretie beslaat ongeveer 50% van de totale excretie van tigecycline. Daarom moeten patiënten die cholestase vertonen nauwkeurig gecontroleerd worden.

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële geneesmiddelen en kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend. Het is daarom belangrijk deze diagnose te overwegen bij patiënten waarbij zich diarree voordoet tijdens of na toediening van enig antibacterieel (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van tigecycline kan resulteren in overmatige groei van niet-gevoelige organismen, waaronder schimmels. Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden gedurende de therapie (zie rubriek 4.8).

Resultaten van studies met tigecycline bij ratten hebben botverkleuring laten zien. Tigecycline kan bij mensen gepaard gaan met permanente verkleuring van de tanden als het wordt gebruikt tijdens de periode van tandontwikkeling (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De klinische ervaring met het gebruik van tigecycline voor de behandeling van infecties bij kinderen van 8 jaar en ouder is zeer beperkt (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Derhalve dient het gebruik bij kinderen beperkt te blijven tot die klinische situaties waarin geen alternatieve antibacteriële therapie beschikbaar is.

Misselijkheid en braken zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.8). Er dient aandacht te worden besteed aan mogelijke dehydratie. Tigecycline dient bij kinderen bij voorkeur te worden toegediend gedurende een infusieperiode van 60 minuten.

Buikpijn is vaak gemeld, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Buikpijn kan wijzen op pancreatitis. Indien zich pancreatitis ontwikkelt, dient de behandeling met tigecycline te worden gestaakt.

Leverfunctietesten, coagulatieparameters, hematologische parameters, amylase en lipase dienen te worden gecontroleerd vóór de start van de behandeling met tigecycline, en regelmatig tijdens de behandeling.

Tigecycline dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar vanwege het gebrek aan gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep en omdat tigecycline mogelijk geassocieerd wordt met permanente verkleuring van de tanden (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml oplossing. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van tigecycline en warfarine (25 mg enkelvoudige dosis) aan gezonde subjecten resulteerde in een afname in klaring van R-warfarine en S-warfarine met respectievelijk 40% en 23% en een toename in AUC met respectievelijk 68% en 29%. Het mechanisme van deze interactie is nog niet opgehelderd. Beschikbare gegevens suggereren niet dat deze interactie kan resulteren in significante INR-veranderingen. Echter, aangezien tigecycline zowel de protrombinetijd (PT) als de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kan verlengen, dienen de relevante coagulatie testen nauwkeurig gecontroleerd te worden als tigecycline tegelijk wordt toegediend met anticoagulantia (zie rubriek 4.4). Warfarine beïnvloedde het farmacokinetische profiel van tigecycline niet.

Tigecycline wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd. Daarom wordt niet verwacht dat de klaring van tigecycline wordt beïnvloed door actieve stoffen die de activiteit van deze CYP450-isovormen remmen of induceren. *In vitro* is tigecycline een competitieve inhibitor noch een irreversibele inhibitor van CYP450-enzymen (zie rubriek 5.2).

In de aanbevolen dosering had tigecycline geen effect op de snelheid of mate van absorptie of klaring van digoxine (0,5 mg gevolgd door dagelijks 0,25 mg/dag) bij toediening aan gezonde volwassenen. Digoxine had geen effect op het farmacokinetisch profiel van tigecycline. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig wanneer tigecycline wordt toegediend met digoxine.

Gelijktijdig gebruik van antibiotica met orale anticonceptiemiddelen kan verminderde werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen opleveren.

Gelijktijdig gebruik van tigecycline en calcineurineremmers zoals tacrolimus of ciclosporine kan leiden tot een toename in serumdalconcentraties van de calcineurineremmers. Daarom dienen de serumconcentraties van de calcineurineremmer gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met tigecycline om geneesmiddelentoxiciteit te voorkomen.

Gebaseerd op een *in vitro* studie, is tigecycline een P-gp-substraat. Gelijktijdige toediening van P-gp-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol of cyclosporine) of P-gp-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine) kan effect hebben op de farmacokinetiek van tigecycline (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tigecycline bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zoals voor tetracycline-klasse antibiotica bekend is, kan tigecycline ook permanente schade aan het gebit veroorzaken (verkleuring en glazuurdefecten) en een vertraging veroorzaken bij de ossificatieprocessen in foetussen die daaraan worden blootgesteld in de baarmoeder

gedurende de tweede helft van de zwangerschap, en bij kinderen onder de acht jaar als gevolg van verrijking in weefsels met een hoge calciumomzetting en vorming van calciumchelaatcomplexen (zie rubriek 4.4). Tigecycline dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling met tigecycline vereist.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tigecycline/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat tigecycline/metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tigecycline moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van tigecycline op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Niet-klinische studies uitgevoerd met tigecycline bij ratten wijzen niet op schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid of het vermogen tot voortplanting. Bij vrouwelijke ratten waren er geen stofgerelateerde effecten op de ovaria of de vruchtbare perioden bij een blootstelling tot 4,7 keer de humane dagelijkse dosis gebaseerd op de AUC (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid kan voorkomen en dit kan van invloed zijn op het rijden en op het gebruik van machines (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale aantal cSSTI en cIAI patiënten dat met tigecycline is behandeld in klinische fase 3 en 4-studies was 2393.

In klinische studies waren de meest voorkomende, aan het geneesmiddel gerelateerde, uit de behandeling voortkomende bijwerkingen reversibele misselijkheid (21%) en braken (13%), wat gewoonlijk vroegtijdig voorkwam (op behandelingsdagen 1-2) en over het algemeen mild tot matig in hevigheid was.

Hieronder staan bijwerkingen geclassificeerd die gerapporteerd zijn bij tigecycline in klinische studies en uit post-marketingervaring.

Geclassificeerde lijst van bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		sepsis/septische shock, pneumonie, abces, infecties			
Bloed- en		verlengde	trombocytopenie	hypofibrinogenemie	

lymfestelselaandoeningen		geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), verlengde protrombinetijd (PT)	enemie, verhoogde international normalized ratio (INR)	enemie	
Immuunsysteem aandoeningen					anafylaxie/anafylactoïde reacties* (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hypoglykemie, hypoproteïnemie			
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid			
Bloedvataandoeningen		flebitis	tromboflebitis		
Maagdarmlaandoeningen	misselijkheid, braken, diarree	buikpijn, dyspepsie, anorexie	acute pancreatitis (zie rubriek 4.4)		
Lever- en galaandoeningen		verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) in serum en verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) in serum, hyperbilirubinemie	geelzucht, leverschade, meestal cholestatisch		leverinsufficiëntie* (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, uitslag			ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen		verstoorde wondheling, reactie op de plaats van injectie, hoofdpijn	ontsteking op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, oedeem op de plaats van injectie, flebitis op de plaats van injectie		
Onderzoeken		verhoogd amylase in het			

		serum, verhoogd 'blood urea nitrogen' (BUN)			
* Waargenomen tijdens postmarketingervaring					

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Antibioticumklasse-effecten:

Pseudomembraneuze colitis welke in ernst uiteen kan lopen van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.4).

Overgroei van niet-gevoelige organismen, inclusief schimmels (zie rubriek 4.4).

Tetracyclineklasse-effecten:

Glycylcyclineklasse-antibiotica zijn structureel vergelijkbaar met tetracyclineklasse-antibiotica. Mogelijke tetracyclineklassebijwerkingen zijn onder meer fotosensitiviteit, pseudotumor cerebri, pancreatitis en anti-anabole werking die geleid heeft tot toename van BUN, azotemie, acidose en hyperfosfatemie (zie rubriek 4.4).

Tigecycline kan in verband worden gebracht met permanente tandverkleuring indien gebruikt tijdens de tandontwikkeling (zie rubriek 4.4).

Tijdens fase 3 en 4 cSSTI en cIAI klinische onderzoeken werden infectiegerelateerde ernstige reacties vaker gemeld bij patiënten die met tigecycline behandeld werden (7,1%) dan bij comparatoren (5,3%). Significante verschillen in sepsis/septische shock zijn waargenomen tussen tigecycline (2,2%) en comparatoren (1,1%).

Bij met tigecycline behandelde patiënten werden afwijkingen in ASAT en ALAT vaker gemeld in de periode na de behandeling dan bij patiënten die met de comparator behandeld werden, bij wie dit vaker voorkwam tijdens de behandeling.

In alle fase 3 en 4 onderzoeken (cSSTI en cIAI) overleed 2,4% (54/2216) van de patiënten die tigecycline kregen en 1,7% (37/2206) van de patiënten die actieve comparatoren kregen.

Pediatrische patiënten

Veiligheidsgegevens uit twee farmacokinetische onderzoeken (zie rubriek 5.2) waren zeer beperkt beschikbaar. In deze onderzoeken werden geen nieuwe of onverwachte veiligheidsbezwaren gezien met tigecycline.

In een open-label, farmacokinetisch onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis werd de veiligheid van tigecycline onderzocht bij 25 kinderen in de leeftijd van 8 tot 16 jaar die recentelijk waren hersteld van infecties. Het bijwerkingenprofiel van tigecycline bij deze 25 proefpersonen was in het algemeen consistent met het bijwerkingenprofiel bij volwassenen.

De veiligheid van tigecycline werd tevens onderzocht in een open-label, farmacokinetisch onderzoek met oplopende meervoudige dosis bij 58 kinderen in de leeftijd van 8 tot 11 jaar met cSSTI (n=15), cIAI (n=24) of buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (n=19). Het bijwerkingenprofiel van tigecycline bij deze 58 proefpersonen was in het algemeen consistent met het bijwerkingenprofiel bij volwassenen, met uitzondering van misselijkheid (48,3%), braken (46,6%) en verhoogde serumlipasewaarde (6,9%), welke vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op

deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling bij overdosering. Intraveneuze toediening van een enkele dosis tigecycline van 300 mg in 60 minuten aan gezonde vrijwilligers resulteerde in het vaker voorkomen van misselijkheid en braken. Tigecycline wordt niet in significante hoeveelheden verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tetracyclinen, ATC-code: J01AA12.

Werkingsmechanisme

Tigecycline, een glycylicycline-antibioticum, remt de eiwittranslatie in bacteriën door zich te binden aan de 30S ribosomale sub-eenheid en het blokkeren van het binnendringen van amino-acyl-tRNA-moleculen op de A-plaats van het ribosoom. Dit voorkomt incorporatie van aminozuurresiduen in langer wordende peptideketens.

Over het algemeen wordt tigecycline als bacteriostatisch beschouwd. Bij 4 maal de 'minimum inhibitory concentration' (MIC) werd met tigecycline een log₂ reductie in koloniaantallen van *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli* waargenomen.

Resistentiemechanisme

Tigecycline is in staat om de twee grootste tetracycline-resistentiemechanismen, ribosomale protectie en efflux, te overwinnen. Cross-resistentie is aangetoond tussen tigecycline en minocycline-resistente isolaten onder de *Enterobacteriaceae* door 'multi-drug resistance' (MDR) effluxpompen. Er is geen op het doelwit gebaseerde kruisresistentie tussen tigecycline en de meeste klassen van antibiotica.

Tigecycline is gevoelig voor chromosomaal geëncodeerde multigeneesmiddel-effluxpompen van *Proteae* en *Pseudomonas aeruginosa*. Ziekteverwekkers van de familie *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. en *Morganella* spp.) zijn over het algemeen minder gevoelig voor tigecycline dan andere leden van de *Enterobacteriaceae*. Verminderde gevoeligheid in beide groepen werd toegeschreven aan de overexpressie van de aspecifieke AcrAB multidrug-effluxpomp. Een vermindering van de gevoeligheid bij *Acinetobacter baumannii* werd toegeschreven aan de overexpressie van de AdeABC-effluxpomp.

Antibacteriële activiteit in combinatie met andere antibacteriële middelen

In in vitro-studies werd zelden antagonisme waargenomen tussen tigecycline en andere veel gebruikte antibioticaklassen.

Breekpunten

'Minimum inhibitory concentration' (MIC) breekpunten, vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), zijn als volgt:

EUCAST-breekpunten

Pathogeen	‘Minimum inhibitory concentration’ (MIC) breekpunt (mg/l)	
	≤S (gevoelig)	>R (resistent)
<i>Enterobacterales:</i> <i>Escherichia coli</i> en <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> groep A, B, C en G	≤0,125	>0,125

(†) Voor andere *Enterobacterales* varieert de activiteit van tigecycline van onvoldoende bij *Proteus* spp., *Morganella morganii* en *Providencia* spp. tot variabel bij andere soorten.

Voor anaërobe bacteriën is er klinisch bewijs van de effectiviteit in polymicrobiële intra-abdominale infecties, maar geen correlatie tussen MIC waarden, PK/PD-gegevens en de klinische uitkomst. Er is daarom geen breekpunt voor gevoeligheid gegeven. Er moet bemerkt worden dat de MIC-distributies voor organismen van het Bacteroides- en Clostridiumgeslacht zeer breed zijn en er waarden geïnccludeerd kunnen zijn die de 2 mg/l tigecycline overschrijden.

Er is beperkt bewijs voor de werkzaamheid van tigecycline tegen Enterococci. Echter, polymicrobiale intra-abdominale infecties hebben in klinische studies laten zien te reageren op behandeling met tigecycline.

Susceptibiliteit

De prevalentie van verkregen resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor geselecteerde soorten, en lokale informatie over resistentie is, vooral voor de behandeling van ernstige infecties, wenselijk. Indien nodig, dient advies van een expert te worden gezocht wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel voor ten minste enkele typen infecties twijfelachtig is.

Ziekteverwekker
Gewoonlijk gevoelige organismen
<u>Gram-positieve Aëroben</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> groep* (inclusief <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> en <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokokken uit de Viridans-groep
<u>Gram-negatieve Aëroben</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> *
<u>Anaëroben</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp. † <i>Prevotella</i> spp.
Organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Gram-negatieve Aëroben

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

*Enterobacter cloacae**

Klebsiella aerogenes

*Klebsiella oxytoca**

*Klebsiella pneumoniae**

Stenotrophomonas maltophilia

Anaëroben

Bacteroides. fragilis groep†

Inherent resistente organismen

Gram-negatieve Aëroben

Morganella morganii

Proteus spp.

Providencia spp.

Serratia marcescens

Pseudomonas aeruginosa

* de werkzaamheid van tigecycline tegen deze soorten wordt gezien als zijnde bevredigend aangetoond in klinische studies.

† zie rubriek 5.1, *Breekpunten* hierboven.

Cardiale elektrofysiologie

Er was geen significant effect waargenomen bij een enkele intraveneuze dosis van 50 mg of 200 mg tigecycline op het QTc interval in een gerandomiseerd, placebo- en actief gecontroleerd 4-armig cross-over grondig QTc onderzoek bij 46 gezonde proefpersonen.

Pediatrie patiënten

In een open-label, onderzoek met oplopende meervoudige-dosis werd aan 39 kinderen in de leeftijd van 8 tot 11 jaar met cIAI of cSSTI tigecycline (0,75, 1 of 1,25 mg/kg) toegediend. Alle patiënten ontvingen IV tigecycline gedurende minimaal 3 opeenvolgende dagen tot maximaal 14 opeenvolgende dagen, met de mogelijkheid om op of na dag 4 te worden overgezet op een oraal antibioticum.

De klinische genezing werd beoordeeld tussen dag 10 en dag 21 na de toediening van de laatste dosis van de behandeling. De samenvatting van de klinische responsresultaten in de gemodificeerde intent-to-treat (mITT)-populatie is weergegeven in de volgende tabel.

Klinische genezing, mITT-populatie			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicatie	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)
Totaal	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Werkzaamheidsgegevens hierboven weergegeven dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, aangezien gelijktijdig gebruik van antibiotica werd toegestaan in dit onderzoek. Er dient bovendien ook rekening gehouden te worden met het kleine aantal patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tigecycline wordt intraveneus toegediend en heeft daarom een biologische beschikbaarheid van

100%.

Distributie

De plasmaproteïnebinding van tigecycline *in vitro* loopt van ongeveer 71% tot 89% bij concentraties die in klinische studies zijn waargenomen (0,1 tot 1,0 mcg/ml). In farmacokinetische studies met mensen en dieren is aangetoond dat tigecycline zich gemakkelijk verspreid in het weefsel. In ratten die een enkelvoudige of meerdere doses van ¹⁴C-tigecycline kregen, werd de radioactiviteit goed gedistribueerd naar de meeste weefsels, waarbij de hoogste algehele blootstelling werd waargenomen in het beenmerg, de speekselklieren, de schildklier, de milt, en de nieren. In mensen was de gemiddelde steady-state volumedistributie van tigecycline 500 tot 700 l (7 tot 9 l/kg), wat aangeeft dat tigecycline extensief verdeeld wordt buiten het plasmavolume en zich concentreert in de weefsels.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over of tigecycline de bloed-hersenbarrière in mensen kan passeren.

In klinische farmacologie studies waarin het therapeutische doseringsregime gebruikt werd van 100 mg gevolgd door 50 mg q 12 u, serumtigecycline steady-state C_{max} was 866 ± 233 ng/ml voor 30 minuten infusies en 634 ± 97 voor 60 minuten infusies. The steady state AUC_{0-12h} was 2349 ± 850 ng•u/ml.

Biotransformatie

Geschat wordt dat gemiddeld minder dan 20% tigecycline vóór secretie wordt gemetaboliseerd. Bij gezonde mannelijke vrijwilligers was, volgend op de toediening van ¹⁴C-tigecycline, onveranderde tigecycline het belangrijkste ¹⁴C-gelabelde materiaal dat in de urine en faeces werd ontdekt, maar er waren ook een glucuronide, een N-acetylmetabooliet en een tigecycline-epimeer aanwezig.

In vitro-studies van menselijke levermicrosomen duiden erop dat tigecycline niet het metabolisme remt dat gemedieerd wordt door één van de volgende 6 cytochroom P450 (CYP) isovormen: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 door competitieve remming. Daarbij liet tigecycline geen NADPH-afhankelijkheid zien bij de remming van CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A wat op afwezigheid duidt van op een mechanisme gebaseerde remming van deze CYP-enzymen.

Eliminatie

De recovery van de totale radioactiviteit in feces en urine volgend op toediening van ¹⁴C-tigecycline laat zien dat 59% van de dosis wordt geëlimineerd door gal/fecale excretie en dat 33% wordt uitgescheiden in urine. De primaire eliminatieroute is galexcretie van onveranderde tigecycline. Glucuronidatie en renale excretie van onveranderde tigecycline zijn secundaire routes.

De totale klaring van tigecycline is 24 l/uur na intraveneuze infusie. Klaring door de nieren bedraagt ongeveer 13% van de totale klaring. Tigecycline laat een polyexponentiële eliminatie uit serum zien met na meerdere doses een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 42 uur hoewel er hoge interindividuele variabiliteit bestaat.

In vitro studies die gebruik maken van Caco-2-cellen tonen aan dat tigecycline de digoxine flux niet remt, wat suggereert dat tigecycline geen P-glycoproteïne (P-gp)-remmer is. Deze *in-vitro*-informatie is consistent met het gebrek aan effect van tigecycline op de digoxine klaring gezien in de *in-vivo* geneesmiddelinteractiestudie zoals hierboven beschreven (zie rubriek 4.5).

Tigecycline is een substraat van P-gp gebaseerd op een *in-vitro*-studie die gebruik maakt van een cellijn die een overmaat P-gp tot expressie brengt. De potentiële contributie van P-gp-gemedieerd transport tot de *in-vivo*-dispositie van tigecycline is niet bekend. Gelijktijdige toediening van P-gp-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol of cyclosporine) of P-gp-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine) kan effect hebben op de farmacokinetiek van tigecycline.

Speciale populaties

Leverstoornis

De single-dosis farmacokinetische dispositie van tigecycline was niet veranderd bij patiënten met mild verstoorde leverfunctie. Echter, systemische klaring van tigecycline was met 25% en 55% afgenomen en de halfwaardetijd van tigecycline was met 23% en 43% verlengd bij patiënten met respectievelijk matige tot ernstige verstoorde leverfunctie (Child Pugh B en C) (zie rubriek 4.2).

Nierstoornis

Farmacokinetische dispositie na een enkelvoudige dosis van tigecycline was niet veranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min, n=6). Bij ernstige verstoorde nierfunctie was AUC 30% hoger dan bij proefpersonen met normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Er werden geen algehele veranderingen in farmacokinetiek waargenomen tussen gezonde oudere personen en jongere personen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tigecycline is in twee onderzoeken onderzocht. In het eerste onderzoek werden kinderen van 8-16 jaar (n=24) opgenomen, die een enkelvoudige dosis van tigecycline (0,5, 1 of 2 mg/kg, tot een maximale dosis van respectievelijk 50 mg, 100 mg en 150 mg) kregen, die intraveneus gedurende 30 minuten toegediend werd. De tweede studie werd uitgevoerd bij kinderen van 8 tot 11 jaar (n=47), die meervoudige doses van tigecycline (0,75, 1 of 1,25 mg/kg tot een maximale dosering van 50 mg) iedere 12 uur kregen, die intraveneus gedurende 30 minuten toegediend werd. Er werd geen oplaaddosis toegediend in deze studies. De farmacokinetische parameters zijn in de onderstaande tabel samengevat:

Dosering genormaliseerd naar 1 mg/kg Gemiddelde ± SD C_{max} en AUC van tigecycline bij kinderen			
Leeftijd (jaar)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng•u/mL)*
Enkelvoudige dosis			
8 - 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Meervoudige dosis			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* enkelvoudige dosis AUC _{0-∞} , meervoudige dosis AUC _{0-12h}			

De streefwaarde voor de AUC_{0-12h} bij volwassenen na de aanbevolen oplaaddosering van 100 mg en 50 mg iedere 12 uur, was ongeveer 2500 ng•u/ml.

In de farmacokinetische populatieanalyse van beide onderzoeken werd lichaamsgewicht geïdentificeerd als covariabele van klaring van tigecycline bij kinderen van 8 jaar en ouder. Een doseringsschema van 1,2 mg/kg tigecycline elke 12 uur (tot een maximale dosis van 50 mg elke 12 uur) voor kinderen in de leeftijd van 8 tot <12 jaar en van 50 mg elke 12 uur voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot <18 jaar zou waarschijnlijk resulteren in blootstellingen die vergelijkbaar zijn met de blootstellingen zoals waargenomen bij volwassenen die werden behandeld met het goedgekeurde doseringsschema.

In deze onderzoeken werden bij verscheidene kinderen hogere C_{max}-waarden waargenomen dan bij

volwassen patiënten. Daarom dient bij kinderen en adolescenten zorg te worden besteed aan de infusiesnelheid van tigecycline.

Geslacht

Er waren geen klinisch relevante verschillen in klaring van tigecycline tussen mannen en vrouwen. De AUC was naar schatting 20% hoger bij vrouwen dan bij mannen.

Ras

Er waren geen verschillen in klaring van tigecycline gebaseerd op ras.

Gewicht

Klaring, gewicht-genormaliseerde klaring en AUC waren niet merkbaar verschillend onder patiënten met verschillend lichaamsgewicht, inclusief patiënten die ≥ 125 kg wegen. AUC was 24% lager in patiënten die ≥ 125 kg wegen. Er zijn geen data beschikbaar voor patiënten die 140 kg en meer wegen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij ratten en honden, werden lymfoïde depletie/atrofie van lymfeklieren, milt en thymus, verminderde erythrocyten, reticulocyten, leukocyten en bloedplaatjes in samenhang met beenmerghypocellulariteit en bijwerkingen aan de nieren en het maag-darmstelsel gezien bij gebruik van tigecycline bij blootstellingen van 8 of 10 keer de dagelijkse dosis voor mensen gebaseerd op AUC in respectievelijk ratten en honden.

De veranderingen bleken na twee weken van toediening reversibel te zijn.

Botontkleuring die niet reversibel was na toediening gedurende twee weken werd waargenomen in ratten.

Resultaten uit studies met dieren laten zien dat tigecycline de placenta passeert en dat het is gevonden in het foetale weefsel. In reproductietoxiciteitsstudies zijn verminderd foetaal gewicht bij ratten en konijnen (met geassocieerde vertraging in ossificatie) waargenomen met tigecycline. Tigecycline was niet teratogeen in de rat of het konijn. Tigecycline had geen effect op het paargedrag of de vruchtbaarheid van ratten bij een blootstelling tot 4,7 keer de humane dagelijkse dosis gebaseerd op de AUC. Bij vrouwelijke ratten waren er geen stofgerelateerde effecten op de ovaria of de vruchtbare perioden bij een blootstelling tot 4,7 keer de humane dagelijkse dosis gebaseerd op de AUC.

Resultaten uit dierstudies waarbij ^{14}C -gelabeld tigecycline werd gebruikt tonen aan dat tigecycline gemakkelijk wordt uitgescheiden via de melk van zogende ratten. In lijn met de beperkte orale biologische beschikbaarheid van tigecycline, is er weinig of geen systemische blootstelling aan tigecycline in de zogende pups als gevolg van blootstelling via de moedermelk.

Levenslange studies in dieren om het carcinogeen potentieel van tigecycline te evalueren werden niet uitgevoerd, maar kortdurende genotoxiciteitsstudies met tigecycline waren negatief.

Intraveneuze bolustoediening van tigecycline is in verband gebracht met een histaminerespons in dierstudies. Deze effecten werden waargenomen bij blootstellingen van 14 en 3 keer de dagelijkse dosis voor mensen gebaseerd op de AUC in respectievelijk ratten en honden.

Er werd geen bewijs van fotosensitiviteit gevonden bij ratten na toediening van tigecycline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Arginine

Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende werkzame bestanddelen dienen niet gelijktijdig met tigecycline via dezelfde zijlijn toegediend te worden: Amfotericine B, amfotericine B-lipidecomplex, diazepam, esomeprazol, omeprazol en intraveneuze oplossingen die zouden kunnen resulteren in een stijging van de pH boven 7.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond na reconstitutie met natriumchloride 0,9% voor injecties of dextrose 5% gedurende 48 uur bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden bij gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik en zijn deze normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5ml-injectieflacon van helder type 1-glas voorzien van een grijze broombutylrubberen dop en aluminium zegel, met een oranje plastic flip-off dop. Tigecycline is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 10 injectieflacons. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het gevriesdroogd poeder dient gereconstitueerd te worden met 5,3 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, of Ringer-lactaatoplossing voor injectie om een concentratie van 10 mg/ml tigecycline te verkrijgen. De injectieflacon dient zachtjes gezwenkt te worden totdat het geneesmiddel is opgelost. Daarna dient 5 ml van de gereconstitueerde oplossing direct opgetrokken te worden uit de injectieflacon en toegevoegd te worden aan een 100 ml intraveneuze infuuszak of andere passende infusiecontainer (bijv. een glazen fles).

Reconstitueer voor een 100 mg dosis twee injectieflacons in een 100 ml intraveneuze zak of andere passende infusiecontainer (bijv. glazen fles). Let op: De injectieflacon bevat 6% overmaat. Dus, 5 ml van de gereconstitueerde oplossing is equivalent aan 50 mg van het werkzame bestanddeel. De gereconstitueerde oplossing dient geel tot oranje van kleur te zijn; zo niet, dan dient de oplossing te worden weggegooid. Parenterale producten dienen vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring (bijv. groen of zwart).

Tigecycline dient intraveneus toegediend te worden door een speciaal aangewezen lijn of door een zijlijn. Indien dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor sequentiële infusie van verschillende werkzame bestanddelen, dient de lijn vóór en na infusie van tigecycline te worden gespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. Injectie dient uitgevoerd te worden met een infuusvloeistof die compatibel is met tigecycline en enig(e) ander(e) geneesmiddel(en) toegediend via deze gemeenschappelijke lijn (zie rubriek 6.2).

Dit geneesmiddel is alleen voor éénmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Compatibele intraveneuze oplossingen zijn: natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, en Ringer-lactaatoplossing voor injectie.

Indien toegediend door een zijlijn, is de compatibiliteit van tigecycline opgelost in natriumchloride 0,9% voor injecties aangetoond voor de volgende geneesmiddelen of oplosmiddelen: amikacine, dobutamine, dopamine HCl, gentamicine, haloperidol, Ringer's lactaat, lidocaïne HCl, metoclopramide, morfine, norepinefrine, piperacilline/tazobactam (EDTA-preparaat), kaliumchloride, propofol, ranitidine HCl, theofylline en tobramycine.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126908

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, en 5.1: 25 oktober 2023