1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tigecyclin Mylan 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Tigecyclin.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 10 mg Tigecyclin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Infusion).
Oranger bis orange-roter, lyophilisierter Pulverkuchen oder Pulver, frei von sichtbaren Kontaminationen.
Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 4,0 und 6,0 und die Osmolarität liegt zwischen 240-320 mOsm/kg je nach Rekonstitutionslösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tigecyclin ist zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen (cSSTI), außer bei Infektionen des diabetischen Fußes (siehe Abschnitt 4.4);
- komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI).

Tigecyclin sollte nur in solchen Situationen angewendet werden, bei denen andere alternative Antibiotika nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 100 mg gefolgt von 50 mg alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen.

Kinder und Jugendliche (8 bis 17 Jahre)
Kinder im Alter von 8 bis < 12 Jahren: 1,2 mg/kg Tigecyclin alle 12 Stunden intravenös bis zu einer Maximaldosis von 50 mg alle 12 Stunden für 5 bis 14 Tage.

Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren: 50 mg Tigecyclin alle 12 Stunden für 5 bis 14 Tage.

Die Dauer der Behandlung sollte sich nach dem Schweregrad und Ort der Infektion sowie nach dem klinischen Ansprechen des Patienten richten.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A und Child-Pugh B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten (einschließlich Kindern und Jugendlichen) mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C) sollte die Tigecyclin-Dosis um 50 % reduziert werden. Die Dosis für Erwachsene sollte nach der Anfangsdosis von 100 mg auf 25 mg alle 12 Stunden reduziert werden. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C) sollten mit Vorsicht behandelt und in Hinblick auf ein Ansprechen der Behandlung überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei Hämodialyse-Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tigecyclin wurde bei Kindern unter 8 Jahren nicht untersucht. Es sind keine Daten verfügbar. Tigecyclin sollte aufgrund einer möglichen Zahnverfärbung bei Kindern unter 8 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Tigecyclin darf nur als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion gegeben werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6). Bei Kindern und Jugendlichen sollte Tigecyclin möglichst als 60-minütige Infusion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe können überempfindlich gegen Tigecyclin sein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In klinischen Studien bei komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen (cSSTI), komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI), Infektionen des diabetischen Fußes, nosokomialer Pneumonie sowie bei Studien mit resistenten Erregern wurde bei den mit Tigecyclin behandelten Patienten eine numerisch höhere Mortalitätsrate als unter der Vergleichsmedikation beobachtet. Die Gründe hierfür sind unbekannt, eine schlechtere Wirkung und Verträglichkeit als bei der Studienvergleichsmedikation können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Superinfektionen

In klinischen Studien bei Patienten mit cIAI-Infektionen kam es zu Wundheilungsstörungen an der Operationswunde im Zusammenhang mit Superinfektionen. Patienten mit Wundheilungsstörungen sollten bezüglich einer Superinfektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Superinfektionen, insbesondere nosokomiale Pneumonien, entwickeln, scheinen die Behandlungsergebnisse schlechter zu sein. Die Patienten sollten daher engmaschig im Hinblick auf eine Entwicklung von Superinfektionen überwacht werden. Wenn sich nach Beginn der Therapie mit Tigecyclin herausstellt, dass der Infektfokus ein anderer als cSSTI oder cIAI ist, sollte der Einsatz einer alternativen antibakteriellen Therapie erwogen werden, die bei der vorliegenden speziellen Infektion nachgewiesenermaßen wirksam ist.

Anaphylaxie

Bei der Anwendung von Tigecyclin wurde über Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Leberversagen

Bei mit Tigecyclin behandelten Patienten wurde über Fälle von Leberschäden mit einem vorwiegend cholestatischen Verlauf berichtet, einschließlich einiger Fälle von Leberinsuffizienz mit tödlichem Ausgang. Obwohl eine Leberinsuffizienz bei mit Tigecyclin behandelten Patienten aufgrund von vorliegenden Begleiterkrankungen oder gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auftreten kann, sollte ein möglicher Zusammenhang mit Tigecyclin erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe

Antibiotika der Glycylcyclin-Gruppe ähneln strukturell der Tetracyclin-Gruppe. Tigecyclin kann zu ähnlichen Nebenwirkungen wie andere Tetracycline führen. Diese Nebenwirkungen können Photosensitivität, Pseudotumor cerebri, Pankreatitis und eine antianabolische Wirkung mit erhöhten BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff)-Werten, Azotämie, Azidose und Hyperphosphatämie umfassen (siehe Abschnitt 4.8).

Pankreatitis

Bei der Anwendung von Tigecyclin wurde über das gelegentliche Auftreten einer akuten Pankreatitis, die schwerwiegend verlaufen kann, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose einer akuten Pankreatitis sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei mit Tigecyclin behandelten Patienten klinische Symptome oder Anzeichen einer akuten Pankreatitis oder entsprechende Laborwertanomalien auftreten. Die meisten der berichteten Fälle traten nach mindestens 1 Behandlungswoche auf und wurden auch bei Patienten ohne bekannte Risikofaktoren für eine Pankreatitis berichtet. Der Zustand der Patienten verbesserte sich in der Regel nach Einstellung der Behandlung. Bei Verdacht auf Pankreatitis sollte der Abbruch einer Behandlung mit Tigecyclin in Betracht gezogen werden.

Koagulopathie

Tigecyclin könnte sowohl die Prothrombinzeit (PTZ) als auch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängern. Des Weiteren wurde unter der Anwendung von Tigecyclin auch über Hypofibrinogenämie berichtet. Aus diesem Grund sollten Blutgerinnungsparameter, z. B. PTZ oder andere geeignete Untersuchungen der Gerinnungshemmung, einschließlich Fibrinogen im Blut, vor dem Beginn der Behandlung mit Tigecyclin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden. Bei schwer kranken Patienten sowie bei Patienten, die auch Antikoagulanzien anwenden, ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Grunderkrankungen

Die Erfahrungen mit einer Anwendung von Tigecyclin zur Behandlung von Infektionen bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen sind begrenzt.

In klinischen Studien zu cSSTI waren die häufigsten Infektionen bei Tigecyclin-Behandlung Weichgewebsinfektionen (58,6 %) gefolgt von größeren Abszessen (24,9 %). Patienten mit einer schweren Grunderkrankung, wie z. B. einer geschwächten Immunabwehr, infiziertem Dekubitalulkus oder einer Infektion mit einer erforderlichen Behandlungsdauer von mehr als 14 Tagen (z. B. nekrotisierende Fasziitis), waren nicht eingeschlossen. Eine begrenzte Anzahl an Patienten mit Komorbiditäten, wie z. B. Diabetes (25,8 %), peripheren vaskulären Erkrankungen (10,4 %), intravenösem Substanzmissbrauch (4,0 %) und positiver HIV-Infektion (1,2 %), wurde in die klinischen Studien aufgenommen. Es liegen ebenfalls nur begrenzte Erfahrungswerte zur Behandlung von Pa-

tienten mit gleichzeitiger Bakteriämie (3,4 %) vor. Daher ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen besondere Vorsicht angebracht. Die Ergebnisse einer großen Studie bei Patienten mit Infektionen des diabetischen Fußes zeigten, dass Tigecyclin weniger wirksam als die Vergleichsmedikation war. Daher wird Tigecyclin bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.1).

In klinischen Studien zu cIAI waren die häufigsten Infektionen bei Tigecyclin-Behandlung komplizierte Appendizitis (50,3 %) gefolgt von anderen Diagnosen, weniger oft berichtet wurde über komplizierte Cholezystitis (9,6 %), intestinale Perforation (9,6 %), intraabdominellen Abszess (8,7 %), Magen- oder Duodenalperforation (8,3 %), Peritonitis (6,2 %) und komplizierte Divertikulitis (6,0 %). Von diesen Patienten hatten 77,8 % eine chirurgisch diagnostizierte Peritonitis. Es gab eine begrenzte Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Krankheiten, wie z. B. Patienten mit einer geschwächten Immunabwehr, Patienten mit einem APACHE-II-Score > 15 (3,3 %) oder mit klinisch sichtbaren multiplen intraabdominellen Abszessen (11,4 %). Es liegt wenig Erfahrung bei Patienten mit gleichzeitiger Bakteriämie (5,6 %) vor. Daher ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen besondere Vorsicht angebracht.

Bei der Anwendung von Tigecyclin bei schwerstkranken Patienten mit cIAI infolge einer klinisch sichtbaren intestinalen Perforation oder bei Patienten mit beginnender Sepsis oder septischem Schock (siehe Abschnitt 4.8) sollte die Anwendung einer Kombinationstherapie mit anderen Antibiotika in Erwägung gezogen werden.

Die Auswirkung einer Cholestase auf die Pharmakokinetik von Tigecyclin wurde nicht ausreichend untersucht. Die biliäre Ausscheidung macht ungefähr 50 % der gesamten Tigecyclin-Ausscheidung aus. Daher sollten Patienten mit Cholestase engmaschig überwacht werden.

Im Zusammenhang mit nahezu allen Antibiotika ist über pseudomembranöse Kolitis berichtet worden, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Deshalb ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn bei Patienten während oder nach Anwendung von Antibiotika Durchfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Tigecyclin kann zu Verschiebungen der physiologischen Flora zugunsten von nicht empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, führen. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ergebnisse von Studien mit Tigecyclin an Ratten haben eine Verfärbung der Knochen gezeigt. Beim Menschen kann die Anwendung von Tigecyclin während des Zahnwachstums zu einer dauerhaften Zahnverfärbung führen (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen zum Einsatz von Tigecyclin zur Behandlung von Infektionen bei Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Daher sollte die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen auf solche klinischen Situationen beschränkt sein, in denen keine alternativen antibakteriellen Behandlungen verfügbar sind.

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufige Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.8). Auf eine mögliche Dehydratation sollte geachtet werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte Tigecyclin möglichst als 60-minütige Infusion gegeben werden.

Bauchschmerzen werden bei Kindern wie auch bei Erwachsenen häufig berichtet. Bauchschmerzen können ein Anzeichen von Pankreatitis sein. Wenn sich eine Pankreatitis entwickelt, sollte die Behandlung mit Tigecyclin abgebrochen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Tigecyclin und regelmäßig während der Behandlung sollten Leberfunktionstests durchgeführt und die Gerinnungsparameter, hämatologischen Parameter sowie Amylase und Lipase überwacht werden.

Aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit und wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Tigecyclin und einer permanenten Zahnverfärbung sollte Tigecyclin bei Kindern unter 8 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Tigecyclin und Warfarin (25 mg als Einzeldosis) an gesunden Probanden führte zu einer Abnahme der Clearance von R-Warfarin und S-Warfarin um 40 % bzw. 23 % und zu einem Anstieg der AUC um 68 % bzw. 29 %. Dieser Interaktionsmechanismus wurde bislang noch nicht aufgeklärt. Vorliegende Daten lassen nicht darauf schließen, dass diese Interaktion zu signifikanten INR-Veränderungen führen kann. Dennoch sollten entsprechende Blutgerinnungsparameter engmaschig überwacht werden, wenn Tigecyclin gleichzeitig mit Antikoagulanzien verabreicht wird, da Tigecyclin sowohl die Prothrombinzeit (PT) als auch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängern kann (siehe Abschnitt 4.4). Warfarin beeinflusst nicht das pharmakokinetische Profil von Tigecyclin.

Tigecyclin wird nur zu einem geringen Anteil metabolisiert. Daher geht man davon aus, dass die Clearance von Tigecyclin nicht von Wirkstoffen beeinflusst wird, die die Aktivität der CYP-450-Isoenzyme hemmen oder induzieren. *In vitro* ist Tigecyclin weder ein kompetitiver noch ein irreversibler Hemmer der CYP-450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2).

Tigecyclin zeigte bei der Anwendung an Probanden in der empfohlenen Dosis keine Auswirkungen auf die Geschwindigkeit, das Ausmaß der Resorption oder die Clearance von Digoxin (0,5 mg gefolgt von 0,25 mg tgl.). Digoxin hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Tigecyclin. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Tigecyclin zusammen mit Digoxin gegeben wird.

Die gleichzeitige Einnahme von Antibiotika und oralen Kontrazeptiva kann die Wirksamkeit der oralen Kontrazeptiva reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tigecyclin und Calcineurininhibitoren, wie z. B. Tacrolimus oder Cyclosporin, kann es zu einem Anstieg der Serum-Talspiegel der Calcineurininhibitoren kommen. Die Serumkonzentrationen von Calcineurininhibitoren sollten demnach während der Behandlung mit Tigecyclin überwacht werden, um Arzneimitteltoxizitäten zu vermeiden.

Eine *In-vitro*-Studie ergab, dass Tigecyclin ein P-gp Substrat ist. Die gleichzeitige Gabe von P-gp Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Cyclosporin) oder P-gp Induktoren (z. B. Rifampicin) kann die Pharmakokinetik von Tigecyclin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten für die Verwendung von Tigecyclin bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Wie auch Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe kann Tigecyclin beim Fötus in der letzten Hälfte der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren zu dauerhaften Zahnschäden (Verfärbung und Verlust des Zahnschmelzes) und zu einer Verzögerung der Knochenbildung führen. Das ergibt sich aus der Anreicherung in Geweben mit hohem Calciumgehalt und der Bildung eines Calciumchelatkomplexes (siehe Abschnitt 4.4). Tigecyclin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tigecyclin aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tigecyclin/seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die von Tieren zur Verfügung stehenden Daten zeigten, dass Tigecyclin/seine Metaboliten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tigecyclin verzichtet werden soll/die Behandlung mit Tigecyclin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tigecyclin auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Nichtklinische Studien zu Tigecyclin an Ratten ergaben keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung in Bezug auf die Fertilität oder Fortpflanzungsfähigkeit. Bei weiblichen Ratten zeigten sich bis zum 4,7-Fachen der Tagesdosis beim Menschen (auf Basis der AUC) keine substanzspezifischen Auswirkungen auf die Ovarien oder den Östruszyklus (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es kann Schwindel auftreten, sodass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Phase-3- und 4-Studien wurden insgesamt 2.393 cSSTI- und cIAI-Patienten mit Tigecyclin behandelt.

Die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren passagere Übelkeit (21 %) und Erbrechen (13 %), die normalerweise zu Behandlungsbeginn auftraten (an Behandlungstag 1 und 2) und deren Schweregrad im Allgemeinen leicht bis mittelschwer war.

Die Nebenwirkungen von Tigecyclin, einschließlich Berichten aus klinischen Studien und nach Markteinführung, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabellarisches Verzeichnis der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.1000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis/septischer Schock, Pneumonie, Abszess, Infektionen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), verlängerte Prothrombinzeit (PT)	Thrombozytopenie, erhöhte INR-Werte (International Normalised Ratio)	Hypofibrinogenämie	

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.1000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie/ anaphylaktische Reaktionen* (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypoglykämie, Hypoproteinämie			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel			
Gefäßerkrankungen		Phlebitis	Thrombophlebitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Anorexie	Akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum, Hyperbilirubinämie	Ikterus, Leberschäden, meistens cholestatisch bedingt		Leberinsuffizienz* (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Ausschlag			Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Wundheilungs-störungen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen	Entzündungen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ödeme an der Injektionsstelle, Phlebitis an der Injektionsstelle		
Untersuchungen		Erhöhte Amylase im Serum, erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werte (BUN)			
*In Post-Marketing-Studien festgestellte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)					

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Antibiotika (Klasseneffekt):

Pseudomembranöse Kolitis, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Verschiebungen der physiologischen Flora zugunsten von nicht empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen von Tetracyclinen (Klasseneffekt):

Antibiotika der Glycylcyclin-Gruppe ähneln strukturell der Tetracyclin-Gruppe. Nebenwirkungen der Tetracyclin-Gruppe können Photosensitivität, Pseudotumor cerebri, Pankreatitis und eine antianabolische Wirkung mit erhöhten BUN-Werten, Azotämie, Azidose und Hyperphosphatämie umfassen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Tigecyclin während des Zahnwachstums kann zu einer dauerhaften Zahnverfärbung führen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Phase-3- und 4-Studien zu cSSTI und cIAI wurden infektionsbedingte schwere Nebenwirkungen bei den mit Tigecyclin behandelten Patienten (7,1 %) häufiger berichtet als unter den Vergleichssubstanzen (5,3 %). Bei Sepsis/septischem Schock wurden signifikante Unterschiede zwischen Tigecyclin (2,2 %) und den Vergleichssubstanzen (1,1 %) beobachtet.

Veränderungen von AST und ALT wurden bei den mit Tigecyclin behandelten Patienten häufiger in der Phase nach Therapieende beobachtet als bei den mit den Vergleichssubstanzen behandelten Patienten, bei denen dies häufiger während der aktiven Therapiephase auftrat.

In allen cSSTI- und cIAI-Studien der Phasen 3 und 4 kam es bei 2,4 % (54/2.216) der Tigecyclin-Patienten und bei 1,7 % (37/2.206) der Patienten unter den aktiven Vergleichssubstanzen zu Todesfällen.

Kinder und Jugendliche
Aus zwei Pharmakokinetikstudien liegen nur sehr begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). In diesen Studien wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsbedenken zu Tigecyclin beobachtet.

In einer offenen Pharmakokinetikstudie mit ansteigender Einfachdosierung wurde die Sicherheit von Tigecyclin bei 25 Kindern im Alter von 8 bis 16 Jahren, die sich kurz vorher von einer Infektion erholt hatten, untersucht. Das Nebenwirkungsprofil von Tigecyclin entsprach bei diesen 25 Probanden grundsätzlich dem bei Erwachsenen.

Die Sicherheit von Tigecyclin wurde auch in einer offenen Pharmakokinetikstudie mit ansteigender Mehrfachdosierung bei 58 Kindern im Alter von 8 bis 11 Jahren mit cSSTI (n = 15), cIAI (n = 24) oder ambulant erworbener Pneumonie (n = 19) untersucht. Das Nebenwirkungsprofil von Tigecyclin entsprach bei diesen 58 Probanden grundsätzlich dem bei Erwachsenen, mit Ausnahme von Übelkeit (48,3 %), Erbrechen (46,6 %) und erhöhter Lipase im Serum (6,9 %), die bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung vor. Die intravenöse Verabreichung von Tigecyclin in einer 300-mg-Einzeldosis über einen Zeitraum von 60 Minuten führte bei gesunden Probanden zu vermehrtem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Tigecyclin wird durch Hämodialyse nicht in signifikanten Mengen eliminiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline, ATC-Code: J01AA12.

Wirkmechanismus

Tigecyclin, ein Glycylcyclin-Antibiotikum, hemmt die Translation bei der bakteriellen Proteinsynthese, indem es an die 30S-Untereinheit der Ribosomen bindet und die Anlagerung der Aminoacyl-tRNA-Moleküle an die ribosomale Akzeptorstelle (A-Site) verhindert. Dadurch wird der Einbau von Aminosäureresten in wachsende Peptidketten verhindert.

Im Allgemeinen besitzt Tigecyclin eine bakteriostatische Wirkung. Bei *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* wurde bei einer Tigecyclin-Konzentration, die dem 4-Fachen der minimalen Hemmkonzentration (MHK) entspricht, eine Reduktion der Keimzahl um zwei Zehnerpotenzen beobachtet.

Resistenzmechanismus

Tigecyclin ist in der Lage, die beiden wichtigsten Mechanismen einer Tetracyclin-Resistenz zu überwinden: den ribosomalen Schutz und Efflux. Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Tigecyclin und Minocyclin-resistenten Isolaten unter den *Enterobacterales* aufgrund der Multidrug-Resistenz (MDR)-Efflux-Pumpen beobachtet. Es existiert keine auf dem Angriffspunkt der Antibiotika beruhende Kreuzresistenz zwischen Tigecyclin und den meisten anderen Antibiotikaklassen.

Tigecyclin ist empfindlich gegen chromosomale Multidrug-Efflux-Pumpen von *Proteeae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Erreger der *Proteeae*-Gruppe (*Proteus* spp., *Providencia* spp. und *Morganella* spp.) sind im Allgemeinen weniger empfindlich gegenüber Tigecyclin als andere Spezies der *Enterobacterales*. Ursache der verminderten Empfindlichkeit bei diesen Stämmen war eine Überexpression der unspezifischen AcrAB-Multidrug-Efflux-Pumpe. Ursache der verminderten Empfindlichkeit bei *Acinetobacter baumannii* war eine Überexpression der AdeABC-Efflux-Pumpe.

Antibakterielle Aktivität in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen

In *In-vitro*-Studien wurde selten ein Antagonismus zwischen Tigecyclin und anderen häufig eingesetzten Antibiotikagruppen beobachtet.

Grenzwerte (Breakpoints)

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) sind wie folgt:

EUCAST-Grenzwerte		
Erreger	Grenzwert für die minimale Hemmkonzentration (MHK, mg/l)	
	≤ S (sensibel)	> R (resistent)
Enterobacterales: *Escherichia coli* und *Citrobacter koseri*: (†)	≤ 0,5	> 0,5
Staphylococcus spp.	≤ 0,5	> 0,5
Enterococcus spp.	≤ 0,25	> 0,25
Streptococcus-Gruppen A, B, C und G	≤ 0,125	> 0,125

(†) Für andere *Enterobacterales* variiert die Aktivität von Tigecyclin von unzureichend bei *Proteus spp.*, *Morganella morganii* und *Providencia* spp. bis variabel bei anderen Spezies.

Bei Anaerobiern wurde die klinische Wirksamkeit bei polymikrobiellen intraabdominellen Infektionen nachgewiesen. Jedoch bestand dabei kein Zusammenhang zwischen MHK-Werten, PK-/PD-Daten sowie dem klinischen Ergebnis. Aus diesem Grund wird für Anaerobier kein Grenzwert für die Kategorie „empfindlich" angegeben. Die MHK-Verteilungen für Spezies der Gattungen Bacteroides und Clostridium sind breit gestreut und können Werte von mehr als 2 mg/l Tigecyclin mit einschließen.

Es liegen nur begrenzte Hinweise zur klinischen Wirksamkeit von Tigecyclin gegen Enterokokken vor. Jedoch konnte die klinische Wirksamkeit von Tigecyclin in klinischen Studien bei polymikrobiellen intraabdominellen Infektionen gezeigt werden.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Im Bedarfsfall sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn die örtliche Resistenzsituation derart ist, dass der Nutzen des Wirkstoffs bei einigen Infektionen fraglich ist.

Erreger
Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
Enterococcus spp.†
*Staphylococcus aureus**
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
*Streptococcus agalactiae**
Streptokokken der Anginosus-Gruppe* (einschließlich *S. anginosus, S. intermedius und S. constellatus*)
*Streptococcus pyogenes**
Streptokokken der Viridans-Gruppe
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
*Citrobacter freundii**
Citrobacter koseri
*Escherichia coli**
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridium perfringens†
Peptostreptococcus spp.†
Prevotella spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Burkholderia cepacia
*Enterobacter cloacae**
Klebsiella aerogenes
*Klebsiella oxytoca**
*Klebsiella pneumoniae**
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides-fragilis-Gruppe†
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Morganella morganii
Proteus spp.
Providencia spp.

Serratia marcescens
Pseudomonas aeruginosa

* Erreger, gegenüber denen die Aktivität ausreichend in klinischen Studien aufgezeigt worden ist.
† siehe oben aufgeführten Abschnitt 5.1 „Breakpoints“.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer randomisierten, placebo- und aktiv-kontrollierten, vierarmigen Crossover-„Thorough“-QTc-Studie an 46 gesunden Probanden wurde kein signifikanter Effekt einer intravenösen Einzeldosis von Tigecyclin 50 mg oder 200 mg auf das QTc-Intervall beobachtet.

Kinder und Jugendliche

In einer offenen Studie mit ansteigender Mehrfachdosierung wurde 39 Kindern mit cIAI oder cSSTI im Alter von 8 bis 11 Jahren Tigecyclin (0,75, 1 oder 1,25 mg/kg) verabreicht. Alle Patienten erhielten Tigecyclin i.v. für mindestens 3 aufeinanderfolgende Tage und maximal 14 aufeinanderfolgende Tage, mit der Möglichkeit, an oder nach Tag 4 auf ein orales Antibiotikum umgestellt zu werden.

Die klinische Heilung wurde 10 bis 21 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Behandlung beurteilt. In der folgenden Tabelle wurde das klinische Ansprechen in der modifizierten Intent-to-treat-Population (mITT) zusammengefasst.

Klinische Heilung, mITT-Population			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikation	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Gesamt	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

Die oben gezeigten Daten zur Wirksamkeit sollten mit Vorsicht betrachtet werden, da in dieser Studie weitere Antibiotika als Begleitmedikation zulässig waren. Auch sollte die geringe Patientenzahl berücksichtigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tigecyclin wird intravenös verabreicht. Daher beträgt die Bioverfügbarkeit 100 %.

Verteilung

In klinischen Studien lag die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung von Tigecyclin bei den untersuchten Konzentrationen (0,1 bis 1,0 Mikrogramm/ml) ungefähr im Bereich von 71 % bis 89 %. Pharmakokinetikstudien an Tieren und Menschen haben gezeigt, dass Tigecyclin sich gut in den Geweben verteilt.
Bei Ratten, die Einzel- oder Mehrfachdosen von ^{14}C-Tigecyclin erhielten, war die Radioaktivität in den meisten Geweben gut verteilt, wobei die höchste Gesamtexposition in Knochenmark, Speicheldrüsen, Schilddrüse, Milz und Niere beobachtet wurde. Beim Menschen lag das Steady-State-Verteilungsvolumen von Tigecyclin bei durchschnittlich 500 bis 700 l (7 bis 9 l/kg). Dies zeigt, dass Tigecyclin in großem Maße über das Plasmavolumen hinaus verteilt wird und sich in den Geweben anreichert.

Es liegen keine Daten dazu vor, ob Tigecyclin die Blut-Hirn-Schranke beim Menschen passiert.
In klinischen Studien zur Pharmakologie mit einem Dosierungsschema von 100 mg gefolgt von 50 mg alle 12 Stunden betrug die Maximalkonzentration C_{max} im Steady State von Tigecyclin im Serum 866 ± 233 ng/ml für 30-minütige und 634 ± 97 ng/ml für 60-minütige Infusionen. Die $AUC_{0\text{-}12\,h}$ betrug 2.349 ± 850 ng x h/ml im Steady State.

Biotransformation

Im Durchschnitt werden weniger als 20 % Tigecyclin vor der Ausscheidung metabolisiert. Nach der Verabreichung von ^{14}C-Tigecyclin an gesunde männliche Probanden wurde hauptsächlich Tigecyclin als ^{14}C-markierte Substanz in Urin und Fäzes gefunden. Ebenso wurden auch ein Glucuronid, ein N-Acetyl-Metabolit und ein Tigecyclin-Epimer gefunden.

In-vitro-Studien an Lebermikrosomen des Menschen zeigen, dass Tigecyclin kein kompetitiver Hemmstoff des Arzneimittelmetabolismus der 6 Cytochrom-P (CYP)-450-Isoenzyme 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 ist. Weiterhin zeigte Tigecyclin keine NADPH-abhängige Hemmung von CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A, unter Annahme der Abwesenheit der Mechanismus-gestützten Inhibition der CYP Enzyme.

Elimination

Der Nachweis der gesamten Radioaktivität in Fäzes und Urin nach Verabreichung von ^{14}C-Tigecyclin weist darauf hin, dass 59 % der Dosis über die Galle und die Fäzes und 33 % mit dem Urin ausgeschieden werden.
Insgesamt betrachtet ist der primäre Ausscheidungsweg für Tigecyclin die biliäre Ausscheidung von unverändertem Tigecyclin. Glucuronidierung und renale Ausscheidung von unverändertem Tigecyclin stellen sekundäre Ausscheidungswege dar.

Nach intravenöser Infusion beträgt die Gesamtclearance von Tigecyclin 24 l/h. Die renale Clearance liegt bei ungefähr 13 % der Gesamtclearance. Nach Mehrfachgabe zeigt Tigecyclin eine polyexponentielle Ausscheidung aus dem Serum mit einer durchschnittlichen terminalen Eliminationshalbwertszeit von 42 Stunden, wobei große interindividuelle Unterschiede bestehen.

In-vitro-Studien mit Caco-2 Zellen zeigen, dass Tigecyclin den Digoxindurchfluss nicht hemmt. Dies deutet darauf hin, dass Tigecyclin kein P-glycoprotein (P-gp) Inhibitor ist. Diese *in vitro* gewonnene Information passt zu dem fehlenden Einfluss von Tigecyclin auf die Clearance von Digoxin, der in der oben beschriebenen *In-vivo*-Studie zur Arzneimittelinteraktion beobachtet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Eine *In-vitro*-Studie mit einer Zelllinie, die P-gp überexprimiert, ergab, dass Tigecyclin ein Substrat von P-gp ist. Der mögliche Beitrag des P-gp-vermittelten Transports zur *In-vivo*-Disposition von Tigecyclin ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Gabe von P-gp Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Cyclosporin) oder P-gp Induktoren (z. B. Rifampicin) kann die Pharmakokinetik von Tigecyclin beeinflussen.

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung änderte sich die Pharmakokinetik von Tigecyclin nach Einzeldosis nicht. Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B und C) waren jedoch die systemische Clearance von Tigecyclin um 25 % bzw. 55 % und die Halbwertszeit von Tigecyclin um 23 % bzw. 43 % verlängert (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, n = 6) ist die Pharmakokinetik nach Einmalgabe unverändert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung war die AUC 30 % höher als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Es wurden keine grundsätzlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen gesunden älteren und jüngeren Probanden beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Tigecyclin wurde in zwei Studien untersucht. In die erste Studie wurden Kinder im Alter von 8 bis 16 Jahre aufgenommen (n = 24), die intravenös über 30 Minuten eine Einzeldosis von Tigecyclin erhielten (0,5, 1 oder 2 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 50 mg, 100 mg bzw. 150 mg). Die zweite Studie wurde bei Kindern im Alter von 8 bis 11 Jahren durchgeführt, die alle 12 Stunden intravenös über 30 Minuten mehrmals Tigecyclin erhielten (0,75, 1 oder 1,25 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 50 mg). In diesen Studien wurde keine Initialdosis verabreicht. Die Pharmakokinetik-Parameter sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Dosis standardisiert auf 1 mg/kg Mittelwert und Standardabweichung der C_{max} und AUC von Tigecyclin bei Kindern			
Alter (Jahre)	Anzahl	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng x h/ml)*
Einmalgabe			
8 bis 11	8	3.881 ± 6.637	4.034 ± 2.874
12 bis 16	16	8.508 ± 11.433	7.026 ± 4.088
Mehrfachgabe			
8 bis 11	42	1.911 ± 3.032	2.404 ± 1.000
* Bei Einmalgabe: $AUC_{0-\infty}$ / Bei Mehrfachgabe: AUC_{0-12h}			

Bei Erwachsenen liegt der Zielwert für die AUC_{0-12h} bei der empfohlenen Dosierung aus einer Initialdosis von 100 mg gefolgt von 50 mg alle 12 Stunden bei ca. 2.500 ng x h/ml.

Durch die populationspharmakokinetische Analyse beider Studien wurde das Körpergewicht als Kovariate der Tigecyclin-Clearance bei Kindern ab 8 Jahren identifiziert. Ein Dosierungsschema von 1,2 mg/kg Tigecyclin alle 12 Stunden (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg alle 12 Stunden) für Kinder von 8 bis < 12 Jahren und von 50 mg alle 12 Stunden für Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren würde wahrscheinlich zu Expositionen führen, die vergleichbar sind mit denen von Erwachsenen, welche mit dem zugelassenen Dosierungsschema behandelt werden.

Bei mehreren Kindern in dieser Studie wurden C_{max}-Werte beobachtet, die höher als bei erwachsenen Patienten lagen. Daher sollte bei Kindern und Jugendlichen sorgfältig auf die Tigecyclin-Infusionsrate geachtet werden.

Geschlecht
Es bestanden keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Clearance von Tigecyclin zwischen Männern und Frauen. Schätzungsweise liegt die AUC bei Frauen um 20 % höher als bei Männern.

Ethnische Gruppe
Es wurden keine Unterschiede bei der Clearance von Tigecyclin bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen beobachtet.

Körpergewicht
Die Clearance, gewichtskontrollierte Clearance und AUC waren bei Patienten mit einem unterschiedlichen Körpergewicht nicht

nennenswert unterschiedlich, einschließlich solcher mit einem Gewicht von ≥ 125 kg. Die AUC war um 24 % geringer bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 125 kg. Es liegen keine Daten für Patienten mit einem Gewicht von über 140 kg vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe an Ratten und Hunden wurde eine lymphoide Depletion/Atrophie der Lymphknoten, der Milz und des Thymus und eine Abnahme der Zahl der Erythrozyten, Retikulozyten, Leukozyten und Thrombozyten im Zusammenhang mit einer Knochenmarkshypozellularität beobachtet. Weiterhin wurden renale und gastrointestinale Nebenwirkungen bei der 8-fachen bzw. 10-fachen humantherapeutischen Tigecyclin-Tagesdosis, basierend auf der AUC bei Ratten und Hunden, beobachtet.
Diese Veränderungen erwiesen sich nach einer 2-wöchigen Gabe als reversibel.

Bei Ratten wurde eine Verfärbung der Knochen beobachtet. Diese war nach 2-wöchiger Applikationsdauer nicht reversibel.

Ergebnisse aus Tierstudien zeigen, dass Tigecyclin plazentagängig und im fetalen Gewebe nachweisbar ist. In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurde ein vermindertes Körpergewicht der Feten bei Ratten und Kaninchen (zusammen mit einer Verzögerung der Knochenbildung) beobachtet. Tigecyclin erwies sich bei Ratten und Kaninchen als nicht teratogen. Bis zum 4,7-Fachen der Tagesdosis beim Menschen (auf Basis der AUC) beeinträchtigte Tigecyclin das Paarungsverhalten oder die Fruchtbarkeit von Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten zeigten sich bis zum 4,7-Fachen der Tagesdosis beim Menschen (auf Basis der AUC) keine substanzspezifischen Auswirkungen auf die Ovarien oder den Östruszyklus.

Aus Ergebnissen von Tierstudien mit ^{14}C-markiertem Tigecyclin geht hervor, dass Tigecyclin leicht in die Muttermilch ausgeschieden wird. Wegen der nur geringfügigen oralen Bioverfügbarkeit von Tigecyclin kommt es in diesem Fall nur zu einer geringen systemischen Tigecyclin-Exposition der gesäugten Nachkommen.

Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials von Tigecyclin durchgeführt. Hingegen fielen Kurzzeitstudien zur Genotoxizität negativ aus.

Die Verabreichung von Tigecyclin als intravenöse Bolusinjektion wurde in Tierstudien mit einer Histaminreaktion in Zusammenhang gebracht. Diese Wirkung wurde bei Ratten und Hunden bei Exposition mit dem 14- bzw. 3-Fachen der Tagesdosis für Menschen, gemessen an der AUC, beobachtet.

Bei Ratten wurde nach Gabe von Tigecyclin kein Anzeichen für Photosensitivität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Arginin
Salzsäure 1 M
Natriumhydroxid 1 M (zur pH-Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Die folgenden Wirkstoffe sollten nicht gleichzeitig über dasselbe Infusionsbesteck wie Tigecyclin verabreicht werden: Amphotericin B, Amphotericin-B-Lipid-Komplex, Diazepam, Esomeprazol, Omeprazol sowie intravenöse Lösungen, die zu einem Anstieg des pH-Werts auf über 7 führen könnten.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für mit einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Dextrose-Injektionslösung verdünntes Tigecyclin nachgewiesen. Das Produkt kann nach der sofortigen Übertragung der gebrauchsfertigen Lösung in den Infusionsbeutel bis zu 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.
Falls das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Klarglas-Durchstechflasche (Typ 1) mit einem grauen Bromobutyl-Gummistopfen, einem Aluminiumsiegel und einer orangefarbenen Kunststoff-Flip-off-Kappe. Tigecyclin wird in Packungen mit 10 Durchstechflaschen oder 1 Durchstechflasche vermarktet. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das lyophilisierte Pulver sollte mit 5,3 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Dextrose-Injektionslösung rekonstituiert werden, um eine Konzentration von 10 mg Tigecyclin/ml zu erhalten. Die Durchstechflasche sollte leicht mit kreisenden Bewegungen geschwenkt werden, bis sich das Arzneimittel aufgelöst hat. Anschließend sollten 5 ml der rekonstituierten Lösung sofort aus der Durchstechflasche entnommen und in einen 100-ml-Beutel zur i.v.-Infusion oder ein anderes geeignetes Infusionsbehältnis (wie z. B. Glasflasche) gegeben werden.

Für eine Dosis von 100 mg sind zwei Flaschen in einem 100-ml-Infusionsbeutel oder in einem anderen geeigneten Infusionsbehältnis (wie z. B. Glasflasche) zu rekonstituieren. Hinweis: Die Durchstechflasche enthält einen Zuschlag von 6 %, d. h. 5 ml der hergestellten Lösung entsprechen 50 mg des Wirkstoffs. Die rekonstituierte Lösung sollte eine gelbe bis orange Farbe haben; andernfalls ist die Lösung zu verwerfen. Parenterale Produkte sollten vor der Verabreichung einer Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbungen (beispielsweise grün oder schwarz) unterzogen werden.

Tigecyclin sollte intravenös über einen Katheter oder ein Infusionsbesteck verabreicht werden. Wenn derselbe Infusionsschlauch nacheinander für die Infusion verschiedener Wirkstoffe verwendet wird, sollte der Schlauch vor und nach der Infusion von Tigecyclin entweder mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Dextrose-Injektionslösung gespült werden. Die Injektion sollte mit einer Infusionslösung erfolgen, die mit Tigecyclin und jedem anderen zu verabreichenden Arzneimittel kompatibel ist (siehe Abschnitt 6.2).

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Kompatible intravenöse Lösungen sind z. B. 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung und 50 mg/ml (5 %) Dextrose-Injektionslösung. Das Produkt ist nicht kompatibel mit Ringer-Lactat-Injektionslösung.

Bei der Verabreichung über ein Infusionsbesteck ist Tigecyclin verdünnt in einer Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) mit den folgenden Arzneimitteln bzw. Verdünnungsmitteln kompatibel: Amikacin, Dobutamin, Dopaminhydrochlorid, Gentamicin, Haloperidol, Lidocainhydrochlorid, Metoclopramid, Morphin, Norepinephrin, Piperacillin/Tazobactam (EDTA-Formulierung), Kaliumchlorid, Propofol, Ranitidinhydrochlorid, Theophyllin und Tobramycin.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

97815.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. November 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig