

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tigecycline Accord 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 5-ml-Durchstechflasche Tigecycline Accord 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.

Oranger Pulverkuchen oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tigecycline Accord 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).

Tigecycline Accord 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 Tigecycline Accord wurde bei Kindern unter 8 Jahren nicht untersucht. Es sind keine Daten verfügbar. Tigecycline Accord 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 seiner 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 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 Antikoagulanzen 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 Faszitis), 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 Patienten 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 abdominalen 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 Tigecycline Accord bei Kindern unter 8 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Tigecycline Accord enthält Natrium

Tigecycline Accord enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, 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 Antikoagulanzen 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

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis/ septischer Schock, Pneumonie, Abszess, Infektionen			

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinze it (aPTT), verlängerte Prothrombinzeit (PT)	Thrombozytopenie, erhöhte INR-Werte (International Normalised Ratio)	Hypofibrinogenämie	
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie/ anaphylaktische Reaktionen* (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hypoglykämie, Hypoproteinämie			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel			
Gefäß- erkrankungen		Phlebitis	Thrombophlebit		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Anorexie	Akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallen- erkrankungen		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 Unterhaut- zellgewebes		Pruritus, Ausschlag			Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson- Syndrom*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort		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-			

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		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 2 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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: Systemische Antibiotika, 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 2 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 *Proteae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Erreger der *Proteae*-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	Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK, mg/l)	
	≤S (sensibel)	>R (resistent)
<i>Enterobacterales:</i> <i>Escherichia coli</i> und <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> 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
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus</i> spp. † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Streptokokken der Anginosus-Gruppe* (einschließlich <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> und <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokokken der Viridans-Gruppe <u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp. † <i>Prevotella</i> spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Bacteroides-fragilis</i> -Gruppe †
Von Natur aus resistente Spezies
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* 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 ¹⁴C-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_{0-12h} betrug 2.349 ± 850 ng x h/ml im Steady State.

Biotransformation

Im Durchschnitt werden weniger als 20 % Tigecyclin metabolisiert. Nach der Verabreichung von ¹⁴C-Tigecyclin an gesunde männliche Probanden wurde hauptsächlich Tigecyclin als ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 Ausscheidungswege 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 % reduziert 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 (n = 42), 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-∞} / 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 ¹⁴C-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

Maltose 1 H₂O
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)
Natriumhydroxid (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 nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 6 Stunden bei 20-25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders; sie dürfen jedoch die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Anbruchstabilität nicht überschreiten.

Verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 20-25 °C und für 48 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders; sie dürfen jedoch die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Anbruchstabilität nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Klarglas-Durchstechflasche (Typ 1) mit grauem Butylgummistopfen und Flip-off-Aluminiumverschluss.

Packungen mit einer oder zehn Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver sollte mit 5,3 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung, 50 mg/ml (5%) Dextrose-Injektionslösung oder Ringer-Lactat-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 2 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, 50 mg/ml (5 %) Dextrose-Injektionslösung und 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, Ringer-Lactat-Lösung, Lidocainhydrochlorid, Metoclopramid, Morphin, Norepinephrin, Piperacillin/ Tazobactam (EDTA-Formulierung), Kaliumchlorid, Propofol, Ranitidinhydrochlorid, Theophyllin und Tobramycin.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1394/001 (10 Durchstechflaschen)

EU/1/19/1394/002 (1 Durchstechflasche)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.04.2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte** [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tigecycline Accord 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Tigecyclin

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Tigecyclin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Jede Durchstechflasche enthält Maltose 1 H₂O. Der pH-Wert wird mit Salzsäure und falls erforderlich mit Natriumhydroxid eingestellt.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Bitte lesen Sie vor Anwendung und hinsichtlich Auflösung und Verdünnung die Packungsbeilage.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1394/001 (10 Durchstechflaschen)
EU/1/19/1394/002 (1 Durchstechflasche)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Tigecycline Accord 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Tigecyclin
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Tigecycline Accord 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Tigecyclin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie oder Ihr Kind.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tigecycline Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tigecycline Accord beachten?
3. Wie ist Tigecycline Accord anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tigecycline Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tigecycline Accord und wofür wird es angewendet?

Tigecycline Accord ist ein Antibiotikum der Glycylcyclin-Gruppe. Es wirkt, indem es das Wachstum von Bakterien stoppt, die Infektionen verursachen.

Ihr Arzt hat Tigecycline Accord verschrieben, da Sie oder Ihr mindestens 8 Jahre altes Kind eine der folgenden schwerwiegenden Infektionen haben:

- komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen (das Gewebe unter der Haut) mit Ausnahme von Infektionen des diabetischen Fußes
- komplizierte Unterleibs- (Bauch-)Infektionen

Tigecycline Accord wird nur dann eingesetzt, wenn Ihr Arzt der Meinung ist, dass andere alternative Antibiotika ungeeignet sind.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tigecycline Accord beachten?

Tigecycline Accord darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tigecyclin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie allergisch gegen Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe (z. B. Minocyclin, Doxycyclin usw.) sind, können Sie allergisch gegen Tigecyclin sein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tigecycline Accord anwenden:

- wenn bei Ihnen eine Wunde schlecht oder nur langsam verheilt.
- wenn Sie derzeit an Durchfall leiden. Bitte informieren Sie auch sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung mit Tigecycline Accord Durchfall auftritt. Bitte nehmen Sie kein Arzneimittel gegen Durchfall, bevor Sie dies zuerst mit Ihrem Arzt abgeklärt haben.

- wenn bei Ihnen derzeit oder in der Vergangenheit Nebenwirkungen aufgrund von Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe (z. B. Hautreizungen verursacht durch Sonneneinstrahlung, Zahnverfärbungen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse und Veränderungen bestimmter Laborwerte, die die Blutgerinnung betreffen) auftreten/ aufgetreten sind.
- wenn Sie derzeit eine Lebererkrankung haben oder in der Vergangenheit eine solche hatten. Ihr Arzt kann entsprechend Ihrer Leberfunktion die Dosis reduzieren, um möglichen Nebenwirkungen vorzubeugen.
- wenn bei Ihnen eine Blockade der Gallengänge vorliegt (Cholestase).
- wenn Sie an einer Blutgerinnungsstörung leiden oder mit Gerinnungshemmern behandelt werden, da dieses Arzneimittel die Blutgerinnung beeinträchtigen kann.

Während der Anwendung von Tigecycline Accord:

- Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer allergischen Reaktion auftreten.
- Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen schwerwiegende Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Dies können Symptome einer akuten Pankreatitis sein (Bauchspeicheldrüsenentzündung, was zu schwerwiegenden Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen führen kann).
- Bei bestimmten schweren Infektionen wird Ihr Arzt über eine Kombinationstherapie von Tigecycline Accord mit anderen Antibiotika entscheiden.
- Ihr Arzt wird Sie sorgfältig im Hinblick auf die Entwicklung anderer bakterieller Infektionen überwachen. Wenn sich bei Ihnen eine andere bakterielle Infektion entwickelt, kann Ihr Arzt ein anderes Antibiotikum für diese Infektion verordnen.
- Während Antibiotika einschließlich Tigecycline Accord gegen bestimmte bakterielle Krankheitserreger wirken, können andere Bakterien oder Pilze sich weiterhin vermehren. Dies wird als Überwucherung bezeichnet. Ihr Arzt wird Sie sorgfältig auf mögliche Infektionen hin überwachen und gegebenenfalls behandeln.

Kinder

Tigecycline Accord darf bei Kindern unter 8 Jahren nicht angewendet werden, da für diese Altersgruppe Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit fehlen und es dauerhafte Zahnschäden, wie z. B. Zahnverfärbungen, verursachen kann.

Anwendung von Tigecycline Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Tigecycline Accord kann zu einer Verlängerung bestimmter Tests zur Messung der Blutgerinnung führen. Daher ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie Arzneimittel gegen eine übermäßige Blutgerinnung (sogenannte Antikoagulantien) einnehmen. Sollte dies der Fall sein, wird Ihr Arzt Sie engmaschig überwachen.

Tigecycline Accord kann die Wirkung der empfängnisverhütenden „Pille“ vermindern. Daher sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob während der Anwendung von Tigecycline Accord zusätzliche Methoden zur Schwangerschaftsverhütung erforderlich sind.

Tigecycline Accord kann die Wirkung von Arzneimitteln verstärken, die das Immunsystem unterdrücken (wie z. B. Tacrolimus oder Cyclosporin). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie solche Arzneimittel einnehmen, damit Sie während der Behandlung genau überwacht werden können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Tigecycline Accord kann den Fötus schädigen. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung von Tigecycline Accord Ihren Arzt um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Tigecyclin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie Ihr Kind stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tigecycline Accord kann Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel verursachen. Dies kann Ihre Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Tigecycline Accord enthält Natrium

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

3. Wie ist Tigecycline Accord anzuwenden?

Tigecycline Accord wird Ihnen von Ihrem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft verabreicht.

Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 100 mg, gefolgt von 50 mg alle 12 Stunden. Diese Dosis wird intravenös (in die Vene) über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten gegeben.

Die empfohlene Dosis bei Kindern im Alter von 8 bis < 12 Jahren beträgt 1,2 mg/kg alle 12 Stunden intravenös bis zu einer Maximaldosis von 50 mg alle 12 Stunden.

Die empfohlene Dosis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren beträgt 50 mg alle 12 Stunden.

Der Behandlungszeitraum beträgt in der Regel 5 bis 14 Tage. Ihr Arzt wird über die Dauer der Behandlung entscheiden.

Wenn Sie zu viel Tigecycline Accord erhalten haben

Wenn Sie besorgt sind, dass Sie zu viel Tigecycline Accord erhalten haben könnten, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder an die medizinische Fachkraft.

Wenn eine Dosis Tigecycline Accord versäumt wurde

Wenn Sie befürchten, dass Sie eine Dosis Tigecycline Accord nicht erhalten haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder an die medizinische Fachkraft.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Tigecycline Accord, kann eine pseudomembranöse Kolitis auftreten. Diese ist gekennzeichnet durch schwerwiegende, anhaltende oder blutige Durchfälle verbunden mit Bauchschmerzen oder Fieber. Dies kann ein Anzeichen für eine schwerwiegende Darmentzündung sein, die während oder nach Ihrer Behandlung auftreten kann.

Sehr häufige Nebenwirkungen sind (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

Häufige Nebenwirkungen sind (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Abszess (Eiteransammlung), Infektionen
- Laborwerte, die auf eine Blutgerinnungsstörung hinweisen
- Schwindel
- Reizzustände der Vene aufgrund der Injektion, einschließlich Schmerz, Entzündung, Schwellungen und Bildung von Blutgerinnseln
- Bauchschmerzen, Verdauungsstörung, Appetitlosigkeit
- Erhöhung der Leberenzyme, Hyperbilirubinämie (erhöhte Konzentration an Gallenfarbstoff im Blut)
- Pruritus (Juckreiz), Hautausschlag
- schlechte oder langsame Wundheilung
- Kopfschmerzen
- Erhöhung der Amylase, eines Enzyms, das in den Speicheldrüsen und der Bauchspeicheldrüse vorkommt, Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN)
- Pneumonie
- erniedrigter Blutzuckerspiegel
- Sepsis (Blutvergiftung)/ septischer Schock (ernste Folgeerkrankung der Blutvergiftung, die zu multiplen Organversagen und Tod führen kann)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Rötung, Entzündung)
- niedrige Proteinspiegel im Blut

Gelegentliche Nebenwirkungen sind (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- akute Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die zu schwerwiegenden Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen führen kann)
- Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut), Leberentzündung
- verminderte Zahl an Blutplättchen im Blut (dies kann zu einer erhöhten Blutungsneigung und Blutergüssen/ Hämatomen führen)

Seltene Nebenwirkungen sind (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- niedrige Konzentrationen von Fibrinogen (einem an der Blutgerinnung beteiligten Protein) im Blut

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit sind (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Anaphylaxie/ anaphylaktoide Reaktionen (deren Schweregrad von leicht bis schwerwiegend reichen kann, einschließlich plötzlich auftretenden generalisierten allergischen Reaktionen, die zu einem lebensbedrohlichen Schock führen können [z. B. Atemnot, Abfall des Blutdrucks, schneller Puls])
- Leberfunktionsstörungen
- Hautausschlag, der zu ausgeprägter Blasenbildung und Abschälen der Haut führen kann (Stevens-Johnson-Syndrom)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tigecycline Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrung nach Zubereitung

Rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 6 Stunden bei 20-25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders; sie dürfen jedoch die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Anbruchstabilität nicht überschreiten.

Verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 20-25 °C und für 48 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders; sie dürfen jedoch die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Anbruchstabilität nicht überschreiten.

Nach dem Auflösen sollte die Tigecycline Accord-Lösung eine gelbe bis orange Farbe haben. Ist dies nicht der Fall, ist die Lösung zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tigecycline Accord enthält

- Der Wirkstoff ist: Tigecyclin. Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Tigecyclin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Maltose 1 H₂O, Salzsäure und Natriumhydroxid.

Wie Tigecycline Accord aussieht und Inhalt der Packung

Tigecycline Accord wird als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche bereitgestellt und sieht vor dem Auflösen wie ein oranges Pulver oder ein oranger Pulverkuchen aus. Die Durchstechflaschen werden dem Krankenhaus in einer Packung mit 1 oder 10 Durchstechflaschen geliefert. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Das Pulver sollte mit einer geringen Lösungsmenge in der Durchstechflasche gelöst werden. Die Durchstechflasche sollte leicht mit kreisenden Bewegungen geschwenkt werden, bis sich das Pulver aufgelöst hat. Anschließend sollte die Lösung sofort aus der Durchstechflasche entnommen und in einen 100-ml-Beutel zur intravenösen Infusion gegeben werden.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,

95-200 Pabianice
Polen

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Hinweise für die Handhabung (siehe ebenfalls Abschnitt 3 „Wie ist Tigecycline Accord anzuwenden?“ in dieser Packungsbeilage)

Das Pulver sollte mit 5,3 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung, 50 mg/ml (5 %) Dextrose-Injektionslösung oder Ringer-Lactat-Injektionslösung rekonstituiert werden, um eine Konzentration von 10 mg Tigecyclin/ml zu erhalten. Die Durchstechflasche sollte leicht mit kreisenden Bewegungen geschwenkt werden, bis sich der Wirkstoff 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 2 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 kann 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.

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

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

Tigecycline Accord darf nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden, für die keine Kompatibilitätsdaten vorliegen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 6 Stunden bei 20-25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders; sie dürfen jedoch die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Anbruchstabilität nicht überschreiten.

Verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 20-25 °C und für 48 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders; sie dürfen jedoch die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Anbruchstabilität nicht überschreiten.

Nur für den einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.