

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tygacil 50 mg poeder voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml injectieflacon Tygacil bevat 50 mg tige cycline. Na reconstitutie bevat 1 ml 10 mg tige cycline.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Gevriesdroogde oranje cake of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tygacil is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.1):

- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Leverinsufficiëntie

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

Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child Pugh C) dient de dosis Tygacil verminderd te worden tot 25 mg elke 12 uur volgend op de oplaaddosis van 100 mg. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child Pugh C) dienen met voorzichtigheid behandeld te worden en dienen gecontroleerd te worden op behandelingsrespons (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

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

Oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

Tygacil wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2 en 4.4).

Wijze van toediening:

Tygacil wordt alleen toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende 30 tot 60 minuten (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Patiënten die overgevoelig zijn voor tetracycline-klasse antibiotica kunnen overgevoelig zijn voor tigecycline.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

In klinische studies met gecompliceerde infecties van huid en weke delen was het meest voorkomende type infectie bij patiënten die met tigecycline werden behandeld cellulitis (59%), gevolgd door ernstige abscessen (27,5 %). Patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen zoals patiënten die immunogecompromitteerd waren, patiënten met geïnfecteerde decubituszweren of patiënten die infecties hadden waarbij een behandeling van meer dan 14 dagen nodig was (bijvoorbeeld necrotiserende fasciitis), waren niet geïncludeerd. Enkele patiënten met diabetische voetinfecties (5%) waren geïncludeerd. Een beperkt aantal patiënten werd geïncludeerd met comorbide factoren zoals diabetes (20 %), perifere vasculaire aandoeningen (7 %), intraveneus drugmisbruik (2 %) en HIV-positieve infectie (1 %). Ook is er beperkte ervaring beschikbaar met de behandeling van patiënten met gelijktijdig voorkomende bacteriëmie (3 %). Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd bij het behandelen van zulke patiënten.

In klinische studies met gecompliceerde intra-abdominale infecties was het meest voorkomende type infectie bij de met tigecycline behandelde patiënten gecompliceerde appendicitis (51 %), gevolgd door andere diagnoses die minder vaak gemeld werden zoals gecompliceerde cholecystitis (14 %), intra-abdominale abscessen (10 %), darmperforatie (10 %) en maag- of duodenumulcusperforatie binnen 24

uur (5 %). Van deze patiënten had 76 % geassocieerde diffuse peritonitis (chirurgisch duidelijke peritonitis). Er was een beperkt aantal patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen zoals immunogecompromitteerde patiënten, patiënten met APACHE-II-scores > 15 (4 %), of met chirurgisch duidelijke, meervoudige intra-abdominale abcessen (10 %). Ook is er beperkte ervaring bij het behandelen van patiënten met gelijktijdig voorkomende bacteriëmie (6 %). Daarom wordt voorzichtigheid geboden bij het behandelen van zulke patiënten.

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

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

Protrombinetijd of een andere geschikte anticoagulatietest dient gebruikt te worden om patiënten te controleren als tigecycline samen met anticoagulantia wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

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

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

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

Tygacil dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar vanwege verkleuring van de tanden en het wordt niet aanbevolen bij adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege het gebrek aan gegevens met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

Tigecycline wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd. Daarom wordt niet verwacht dat de klaring van tigecycline wordt beïnvloed door actieve stoffen die de activiteit van deze CYP450-isovormen remmen of induceren.

In vitro is tigecycline een competitieve inhibitor noch een irreversibele inhibitor van CYP450-enzymen (zie rubriek 5.2).

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

In *in vitro* studies werd er geen antagonisme waargenomen tussen tigecycline en andere veel gebruikte antibioticaklassen.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tigecycline bij zwangere vrouwen. Resultaten van onderzoek bij dieren laten zien dat tigecycline schade aan de foetus kan veroorzaken als het tijdens de zwangerschap wordt toegediend (zie rubriek 5.3.) Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zoals voor tetracycline-klasse antibiotica bekend is, kan tigecycline ook permanente schade aan het gebit veroorzaken (verkleuring en glazuurdefecten) en een vertraging veroorzaken bij de ossificatieprocessen in foetussen die daaraan worden blootgesteld in de baarmoeder gedurende de tweede helft van de zwangerschap, en bij kinderen onder de acht jaar als gevolg van verrijking in weefsels met een hoge calciumomzetting en vorming van calciumchelaatcomplexen (zie rubriek 4.4). Tigecycline dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden tenzij strikt noodzakelijk.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk. In experimenteel onderzoek bij dieren werd tigecycline uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Omdat een potentieel risico voor het kind dat borstvoeding krijgt niet uitgesloten kan worden tijdens behandeling met tigecycline, dient voorzichtigheid in acht genomen te worden en onderbreking van de borstvoeding overwogen te worden (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van tigecycline op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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

4.8 Bijwerkingen

Het totale aantal patiënten dat met tigecycline is behandeld in klinische fase-3-studies was 1415. Bijwerkingen werden gemeld bij ongeveer 41 % van de met tigecycline behandelde patiënten. De behandeling werd bij 5 % van de patiënten gestaakt als gevolg van bijwerkingen.

In klinische studies waren de meest voorkomende, aan het geneesmiddel gerelateerde, uit de behandeling voortkomende bijwerkingen reversibele misselijkheid (20 %) en braken (14 %), wat gewoonlijk vroegtijdig voorkwam (op behandelingsdagen 1-2) en over het algemeen mild tot matig in hevigheid was.

Hieronder staan bijwerkingen vermeld die gerapporteerd zijn bij Tygacil in klinische studies en uit post-marketingervaring:

Frequentiecategorieën worden uitgedrukt als: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms: ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); Zelden: ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Voor bijwerkingen die uit post-marketingervaring met Tygacil zijn gemeld en afgeleid zijn uit spontane meldingen en waarvoor de frequentie niet geschat kan worden, is de frequentie categorie benoemd als 'niet bekend'.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Abces, infecties
Soms: Sepsis/septische shock

In fase 3 klinische studies werden infectiegerelateerde ernstige bijwerkingen vaker gemeld bij patiënten die met tigecycline behandeld werden (6,7 %) dan bij comparators (4,6 %). Er werden significante verschillen in sepsis/septische shock waargenomen tussen tigecycline (1,5 %) en comparators (0,5 %).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: Verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), verlengde protrombinetijd (PT)
Soms: Verhoogde International Normalized Ratio (INR)
Onbekend: Trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Onbekend: Anafylaxie/anafylactoïde reacties (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hypoproteïnemie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Duizeligheid

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Flebitis
Soms: Tromboflebitis

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Misselijkheid, braken, diarree
Vaak: Buikpijn, dyspepsie, anorexie
Zelden: Acute pancreatitis (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: Verhoogd aspartaat-aminotransferase (ASAT) in serum en verhoogd alanine-aminotransferase (ALAT) in serum, hyperbilirubinemie

ASAT- en ALAT-abnormaliteiten werden in de posttherapieperiode vaker gemeld bij met Tygacil behandelde patiënten dan bij met de comparator behandelde patiënten waarbij dat vaker tijdens de therapie gebeurde.

Soms: Geelzucht, leverschade, meestal cholestatisch
Onbekend: Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Pruritus, uitslag

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: Hoofdpijn
Soms: Reactie op de plaats van injectie, ontsteking op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, oedeem op de plaats van injectie, flebitis op de plaats van injectie

Onderzoeken:

Vaak: Verhoogd amylase in het serum, verhoogd 'blood urea nitrogen' (BUN)

In fase 3 cSSI- en cIAI-studies, kwam overlijden voor bij 2,3 % (32/1383) van de patiënten die tigecycline kregen en bij 1,6 % (22/1375) van de patiënten die comparators kregen.

Antibioticumklasse-effecten:

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

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

Tetracyclineklasse-effecten:

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

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Tetracyclinen, ATC-code: J01AA12

Werkingsmechanisme

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

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

Resistentiemechanisme

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

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

Breekpunten

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

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

Streptococcus spp. anders dan *S. pneumoniae* S ≤ 0,25 mg/l en R > 0,5 mg/l

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

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

^(^)Tigecycline heeft verminderde *in vitro*-activiteit tegen *Proteus*, *Providencia* en *Morganella* spp.

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

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

Susceptibiliteit

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

Ziekteverwekker
Gewoonlijk gevoelige organismen
<u>Gram-positieve Aëroben</u> <i>Enterococcus</i> spp. † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> groep* (inclusief <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> en <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokokken uit de Viridans-groep
<u>Gram-negatieve Aëroben</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Anaëroben</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Gram-negatieve Aëroben</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> *

Ziekteverwekker
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaëroben</u> <i>Bacteroides. fragilis</i> groep†
Inherent resistente organismen
<u>Gram-negatieve Aëroben</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

† zie rubriek 5.1, *Breekpunten* hierboven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tigecycline wordt intraveneus toegediend en heeft daarom een biologische beschikbaarheid van 100%.

Distributie

De plasmaproteïnebinding van tigecycline *in vitro* loopt van ongeveer 71 % tot 89 % bij concentraties die in klinische studies zijn waargenomen (0,1 tot 1,0 µg/ml). In farmacokinetische studies met mensen en dieren is aangetoond dat tigecycline zich gemakkelijk verspreid in het weefsel.

In ratten die een enkelvoudige of meerdere doses van ¹⁴C-tigecycline kregen, werd de radioactiviteit goed gedistribueerd naar de meeste weefsels, waarbij de hoogste algehele blootstelling werd waargenomen in het beenmerg, de speekselklieren, de schildklier, de milt, en de nieren. In mensen was de gemiddelde steady-state volumedistributie van tigecycline 500 tot 700 l (7 tot 9 l/kg), wat aangeeft dat tigecycline extensief verdeeld wordt buiten het plasmavolume en zich concentreert in de weefsels.

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

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

Metabolisme

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

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

Eliminatie

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

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

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tigecycline bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Geslacht

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

Ras

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

Gewicht

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

Resultaten uit studies met dieren laten zien dat tigecycline de placenta passeert en dat het is gevonden in het foetale weefsel. In reproductietoxiciteitsstudies zijn verminderd foetaal gewicht bij ratten en

konijnen (met geassocieerde vertraging in ossificatie) en verlies van de foetus bij konijnen waargenomen met tigecycline. Tigecycline was niet teratogeen in de rat of het konijn.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Zoutzuur, natriumhydroxide (voor instellen van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Tygacil mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen waarvoor geen compatibiliteitsgegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 6.6)

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Eenmaal gereconstitueerd en verdund in de zak of andere passende infusiecontainer (bijv. glazen fles) dient tigecycline meteen gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij of beneden 25°C.
Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml injectieflacons van type 1 helder glas voorzien van een grijze butylrubberen dop en aluminium sluitring.
Tygacil wordt gedistribueerd in een verpakking met 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het gevriesdroogde poeder dient gereconstitueerd te worden met 5,3 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor injectie om een concentratie van

10 mg/ml tigecycline te verkrijgen. De injectieflacon dient zachtjes gezwenkt te worden totdat het geneesmiddel is opgelost. Daarna dient 5 ml van de gereconstitueerde oplossing direct opgetrokken te worden uit de injectieflacon en toegevoegd te worden aan een 100 ml intraveneuze infuuszak of andere passende infusiecontainer (bijv. een glazen fles).

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

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

Dit geneesmiddel is alleen voor éénmalig gebruik; ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

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

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

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

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/06/336/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 24 april 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>