

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tigeciclină Atb 50 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține tigeciclină 50 mg.

După reconstituire, 1 ml conține tigeciclină 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere sau aglomerat liofilizat de culoare portocalie până la roșie-portocalie, fără particule vizibile de contaminare.

pH-ul soluției reconstituite variază între 4,0 și 6,0, iar osmolaritatea între 240-320 mOsm/kg, în funcție de solventul de reconstituire.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tigeciclina este indicată la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de opt ani pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi (ICPTM), cu excepția infecțiilor piciorului diabetic (vezi pct. 4.4);
- Infecții complicate intra-abdominale (ICIA).

Tigeciclina trebuie utilizată numai în situațiile în care alte antibiotice alternative nu sunt adecvate (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrareDoze*Adulți*

Doza recomandată la adulți este de 100 mg inițial urmată de doze de 50 mg la fiecare 12 ore, timp de 5 până la 14 zile.

Durata terapiei trebuie să fie stabilită în funcție de severitate, locul infecției și răspunsul clinic al pacientului.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani)

Tigeciclina trebuie utilizată numai pentru tratarea pacienților cu vârsta de 8 ani și peste, după consultarea unui medic cu experiență adecvată în tratamentul bolilor infecțioase.

Copii cu vârsta cuprinsă între 8 și <12 ani: tigeciclină 1,2 mg/kg la fiecare 12 ore, administrate intravenos, până la o doză maximă de 50 mg la fiecare 12 ore, timp de 5 până la 14 zile.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani: tigeciclină 50 mg la fiecare 12 ore, timp de 5 până la 14 zile.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh gradul A și Child-Pugh gradul B) nu este necesară ajustarea dozelor.

La pacienții (inclusiv copii și adolescenți) cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh gradul C), doza de tigeciclină trebuie redusă cu 50%. La adulți, doza trebuie redusă la 25 mg la fiecare 12 ore, după administrarea dozei de atac de 100 mg. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh gradul C) conducerea tratamentului se va face cu precauție, cu monitorizarea pacienților în ceea ce privește răspunsul la tratament (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții hemodializați (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tigeciclinei la copiii cu vârsta sub 8 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile. Tigeciclina nu trebuie utilizată la copiii cu vârsta sub 8 ani din cauza modificării culorii danturii (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare:

Tigeciclina se administrează numai prin perfuzie intravenoasă cu durata de 30 până la 60 de minute (vezi pct. 4.4 și 6.6). La pacienții copii și adolescenți, tigeciclina trebuie administrată, în mod preferabil, prin perfuzie cu durata de 60 de minute (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții hipersensibili la antibioticele din clasa tetraciclinelor pot fi hipersensibili la tigeciclină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În studiile clinice privind infecțiile complicate ale pielii și țesuturilor moi (ICPTM), infecțiile complicate intra-abdominale (ICIA), infecțiile piciorului diabetic, pneumoniile nozocomiale și în studiile privind microorganismele rezistente, a fost observată o rată a mortalității numeric mai mare în rândul pacienților tratați cu tigeciclină față de tratamentul comparator. Cauzele acestor constatări rămân necunoscute, dar eficacitatea și siguranța inferioare față de tratamentul comparator nu pot fi excluse.

Suprainfectare

În studiile clinice s-a observat la pacienții cu ICIA, cu plăgi chirurgicale vindecate incomplet

asocierea acestora cu suprainfecția. Un pacient care prezintă vindecare incompletă a plăgii trebuie monitorizat pentru detectarea suprainfecției (vezi pct. 4.8).

Rezultatele obținute par a fi mai slabe la pacienții care dezvoltă suprainfecții, în special pneumonie nozocomială. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru dezvoltarea suprainfecțiilor. În cazul în care este identificat un focar de infecție diferit de ICPTM sau de ICIA după inițierea tratamentului cu tigeciclină, trebuie luată în considerare instituirea unui tratament alternativ antibacterian, a cărui eficacitate a fost dovedită în tratamentul tipului specific de infecție(i) prezentă(e).

Anafilaxie

În cazul utilizării tigeciclinei au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoide care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Insuficiență hepatică

Au fost raportate cazuri de afectare hepatică, predominant de tip colestatic, la pacienți tratați cu tigeciclină, inclusiv unele cazuri de insuficiență hepatică cu evoluție letală. Deși, la pacienți tratați cu tigeciclină insuficiența hepatică poate apărea datorită condițiilor subiacente sau medicamentelor administrate concomitent, trebuie luată în considerare o posibilă contribuție a tigeciclinei (vezi pct. 4.8).

Antibiotice din clasa tetraciclinelor

Antibioticele din clasa glicilciclinelor sunt similare structural cu cele din clasa tetraciclinelor. Tigeciclina poate produce reacții adverse similare cu cele produse de antibioticele din clasa tetraciclinelor. Aceste reacții pot include fotosensibilizare, pseudotumor cerebri, pancreatită și un efect antianabolic care a condus la creșterea azotului ureic din sânge, azotemie, acidoză și hiperfosfatemie (vezi pct. 4.8).

Pancreatită

În asociere cu tratamentul cu tigeciclină a apărut (frecvență: mai puțin frecventă) pancreatită acută, care poate fi gravă (vezi pct. 4.8). La pacienții cărora li se administrează tigeciclină și care dezvoltă simptome, semne sau valori anormale ale rezultatelor de laborator care sugerează pancreatita acută, trebuie avut în vedere diagnosticul de pancreatită acută. Majoritatea cazurilor raportate au apărut după minimum o săptămână de tratament. Au fost raportate asemenea cazuri la pacienți care nu erau cunoscuți cu factori de risc pentru pancreatită. De obicei, starea pacienților se îmbunătățește după încetarea administrării tigeciclinei. În cazurile în care se suspectează apariția pancreatitei trebuie să se aibă în vedere încetarea tratamentului cu tigeciclină.

Afecțiuni concomitente

Experiența privind utilizarea tigeciclinei în tratamentul infecțiilor la pacienții cu afecțiuni concomitente severe este limitată.

În cadrul studiilor clinice privind ICPTM, cel mai frecvent tip de infecție la pacienții tratați cu tigeciclină a fost celulita (58,6 %), urmat de abcese majore (24,9 %). Nu s-au înrolat pacienți cu patologie concomitentă severă, cum sunt cei cu imunitate deprimată, pacienții cu infecție a ulcerului de decubit sau pacienții cu infecții care au necesitat tratamente mai lungi de 14 zile (de exemplu, fasciita necrozantă). S-a înrolat un număr limitat de pacienți cu factori de comorbiditate precum diabetul (25,8 %), boli vasculare periferice (10,4 %), consumatori dependenți de substanțe intravenoase (4,0 %) și pacienți HIV-pozitivi (1,2 %). Experiența privind tratarea pacienților cu bacteriemie concomitentă (3,4 %) este, de asemenea, limitată. De aceea, se recomandă o atitudine terapeutică de precauție în cazul acestor pacienți. Rezultatele obținute în cadrul unui studiu de dimensiuni mari la pacienți cu infecție a piciorului diabetic a arătat că tigeciclina a fost mai puțin eficace decât comparatorul, ca urmare tigeciclina nu este recomandată pentru utilizare la acești pacienți (vezi pct. 4.1).

În cadrul studiilor clinice privind ICIA, cel mai frecvent tip de infecție la pacienții tratați cu tigeciclină a fost apendicita complicată (50,3 %), urmată de alte tipuri de diagnostic mai puțin

frecvente, cum ar fi colecistita complicată (9,6 %), perforația de intestin (9,6 %) abcesele intraabdominale (8,7 %), ulcerul gastric sau duodenal perforat (8,3 %), peritonita (6,2 %) și diverticulita complicată (6,0 %). Din totalul acestor pacienți, 77,8 % aveau peritonită evidentă la examenul chirurgical. S-au inclus un număr limitat de pacienți cu boli concomitente severe, cum sunt pacienții cu imunitate deprimată, pacienții cu scoruri APACHE II > 15 (3,3 %) sau cei cu abcese intraabdominale multiple, evidente la examenul chirurgical (11,4 %). Experiența privind tratarea pacienților cu bacteriemie concomitentă (5,6 %) este, de asemenea, limitată. De aceea, se recomandă o atitudine terapeutică de precauție în cazul acestor pacienți.

Trebuie luată în considerare utilizarea unui tratament antibiotic asociat în toate cazurile în care tigeciclina urmează să fie administrată pacienților aflați în stare gravă, cu ICIA apărute în urma perforațiilor intestinale evidente clinic sau pacienților cu stare incipientă de sepsis sau șoc septic (vezi pct. 4.8).

Efectul colestazei asupra parametrilor farmacocinetici ai tigeciclinei nu a fost elucidat în mod corespunzător. Aproximativ 50 % din totalul excreției de tigeciclină se face pe cale biliară. De aceea, pacienții care prezintă colestază trebuie monitorizați îndeaproape.

În cazul administrării tigeciclinei în asociere cu anticoagulante, pentru monitorizarea pacientului trebuie utilizate timpul de protrombină și alte teste de coagulare corespunzătoare (vezi pct. 4.5).

Apariția colitei pseudomembranoase a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, severitatea ei variind de la ușoară până la punerea în pericol a vieții. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea oricărui medicament antibacterian (vezi pct. 4.8).

Utilizarea tigeciclinei poate determina dezvoltarea exagerată a organismelor rezistente, inclusiv fungii. Pacienții trebuie monitorizați atent pe durata tratamentului. În cazul apariției suprainfecțiilor vor trebui luate măsuri adecvate (vezi pct. 4.8).

Rezultatele studiilor cu tigeciclină efectuate la șobolan au indicat o decolorare osoasă. Tigeciclina ar putea fi asociată cu decolorarea permanentă a danturii la om, în cazul utilizării în timpul dezvoltării acesteia (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Experiența clinică privind utilizarea tigeciclinei pentru tratamentul infecțiilor la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste este foarte limitată (vezi pct. 4.8 și 5.1). În consecință, utilizarea la copii trebuie să fie limitată la situațiile clinice în care nu este disponibil niciun tratament antibacterian alternativ.

Greața și vărsăturile sunt reacții adverse foarte frecvente la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). Trebuie să se ia în considerare posibilitatea deshidratării. La pacienții copii și adolescenți, tigeciclina trebuie administrată, în mod preferabil, prin perfuzie cu durata de 60 de minute.

Durerea abdominală este raportată frecvent la copii, ca și la adulți. Durerea abdominală poate indica pancreatită. În cazul apariției pancreatitei, tratamentul cu tigeciclină trebuie întrerupt.

Testele funcției hepatice, parametri de coagulare, parametri hematologici, amilaza și lipaza trebuie să fie monitorizate înainte de inițierea tratamentului cu tigeciclină și, cu regularitate, pe durata tratamentului.

Tigeciclina nu este recomandată pentru utilizare la copii cu vârsta sub 8 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă și pentru că tigeciclina poate fi asociată cu modificarea permanentă a culorii danturii (vezi pct. 4.2 și 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea concomitentă a tigeciclinei și warfarinei (doză unică de 25 mg) la subiecții sănătoși a condus la o scădere a clearance-ului R-warfarinei și S-warfarinei cu 40 % și, respectiv, 23 %, precum și la o creștere a ASC cu 68 % și, respectiv, 29 %. Mecanismul acestei interacțiuni nu este încă elucidat. Datele disponibile nu sugerează faptul că această interacțiune determină modificări semnificative ale INR. Cu toate acestea, întrucât tigeciclina poate prelungi atât timpul de protrombină (TP) cât și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT), rezultatele testelor de coagulare relevante trebuie monitorizate îndeaproape în cazurile în care tigeciclina este administrată concomitent cu anticoagulante (vezi pct. 4.4). Warfarina nu a afectat profilul farmacocinetic al tigeciclinei.

Gradul de metabolizare a tigeciclinei este mic. Din această cauză, nu se anticipează ca clearance-ul tigeciclinei să fie afectat de substanțele active care inhibă sau induc activitatea izoformelor CYP450. *In vitro*, tigeciclina nu acționează nici ca inhibitor competitiv și nici ca inhibitor ireversibil al enzimelor CYP450 (vezi pct. 5.2).

Administrată la adulții sănătoși în dozele recomandate, tigeciclina nu a afectat rata sau gradul de absorbție sau clearance-ul digoxinei (o doză de 0,5 mg urmată de doze zilnice de 0,25 mg). Digoxina nu a afectat profilul farmacocinetic al tigeciclinei. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei de tigeciclină în cazul administrării concomitente cu digoxină.

În cadrul studiilor *in vitro*, nu a fost observat niciun antagonism între tigeciclină și alte clase de antibiotice de uz curent.

Un studiu *in vitro* indică faptul că tigeciclina este un substrat al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă a inhibitorilor glicoproteinei P (de exemplu, ketoconazol sau ciclosporină) sau a inductorilor glicoproteinei P (de exemplu, rifampicină) ar putea afecta farmacocinetica tigeciclinei (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tigeciclinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. După cum este cunoscut în cazul antibioticelor din clasa tetraciclinelor, tigeciclina poate, de asemenea, induce defecte permanente la nivelul danturii (decolorare și defecte ale smalțului) și o întârziere a proceselor de osificare la feteșii expuși *in utero* în a doua jumătate a perioadei de sarcină, precum și la copiii cu vârsta sub opt ani datorită dezvoltării țesuturilor cu un metabolism accelerat al calciului și formării complexelor de chelat de calciu (vezi pct. 4.4). Tigeciclina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu tigeciclină.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tigeciclina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Datele disponibile farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția tigeciclinei/metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu tigeciclină, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Tigeciclina nu a afectat împerecherea sau fertilitatea la șobolan la expuneri de până la 4,7 ori doza zilnică la om, pe baza ASC. La femelele de șobolan, nu au existat efecte legate de substanța activă

asupra ovarelor sau ciclurilor estrale, la expuneri de până la 4,7 ori doza zilnică la om, pe baza ASC.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Poate apărea o stare de amețeață, care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Numărul total al pacienților cu ICPTM și ICIA tratați cu tigeciclină în cadrul studiilor clinice de fază 3 și 4 a fost de 2393.

În cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse datorate tratamentului, în legătură cu medicamentul, au fost greața (21 %) și voma (13 %) cu caracter reversibil, care au avut, de obicei, o apariție timpurie (în zilele 1-2 de tratament) și, în general, un grad de severitate ușor sau moderat.

Reacțiile adverse raportate în cazul utilizării tigeciclinei, inclusiv în studii clinice și experiența ulterioară punerii pe piață, sunt prezentate mai jos sub formă de tabel.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		sepsis/șoc septic, pneumonie, abcese, infecții		
Tulburări hematologice și limfatice		prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) și a timpului de protrombină (TP)	trombocitopenie, valoare crescută a international normalised ratio (INR)	hipofibrinogenemie
Tulburări ale sistemului imunitar				reacții anafilactice/anafilactoidice* (vezi pct. 4.3 și 4.4)
Tulburări metabolice și de nutriție		hipoglicemie, hipoproteinemie		
Tulburări ale sistemului nervos		amețeață		
Tulburări vasculare		flebită	tromboflebită	

Tulburări gastro-intestinale	greață, vărsături, diaree	durere abdominală, dispepsie, anorexie	pancreatită acută (vezi pct. 4.4)	
Tulburări hepatobiliare		concentrații plasmatice crescute ale aspartat-aminotransferazei (AST) și concentrații plasmatice crescute ale alanin-aminotransferazei (ALT), hiperbilirubinemie	icter, afectare hepatică, în principal de tip colestatic	insuficiență hepatică* (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, erupții cutanate tranzitorii		reații adverse cutanate severe, incluzând sindrom Stevens-Johnson*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		vindecare incompletă a plăgii, reacție la locul de injectare, cefalee	inflamație la locul de injectare, durere la locul de injectare, edem la locul de injectare, flebită la locul de injectare	
Investigații diagnostice		concentrații plasmatice crescute ale amilazei serice, creștere a azotului ureic din sânge		
*Reacție adversă identificată ulterior punerii pe piață				

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Efecte de clasă ale antibioticelor:

Colita pseudomembranoasă, care poate varia ca severitate de la ușoară până la punerea vieții în pericol (vezi pct. 4.4).

Creșterea excesivă a organismelor ne-sensibile, inclusiv fungi (vezi pct. 4.4).

Efecte de clasă ale tetraciclinelor:

Antibioticele din clasa glicilciclinelor sunt similare structural cu cele din clasa tetraciclinelor. Reacțiile adverse specifice clasei tetraciclinelor pot include fotosensibilizare, pseudotumor cerebri, pancreatită și un efect antianabolic care a condus la creșterea azotului ureic din sânge, azotemie, acidoză și hipofosfatemie (vezi pct. 4.4).

Tigeciclina ar putea fi asociată cu modificarea permanentă a culorii danturii, în cazul utilizării în timpul dezvoltării acesteia (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice de fază 3 și 4 referitoare la ICPTM și ICIA, reacții adverse grave în legătură cu infecția au fost raportate mai frecvent la subiecții tratați cu tigeciclină (7,1%) decât la comparatori (5,3%). S-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește incidența sepsisului / șocului septic la subiecții tratați cu tigeciclină (2,2%) decât la comparatori (1,1%).

Valorile anormale ale AST și ALT la pacienții tratați cu tigeciclină s-au semnalat mai frecvent în perioada post terapie față de pacienții tratați cu comparator, unde acestea au apărut mai frecvent în perioada de terapie.

În toate studiile de fază 3 și 4 (la pacienți cu infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi și infecții complicate intraabdominale), decesul a intervenit la 2,4% (54/2216) dintre pacienții tratați cu tigeciclină și la 1,7% (37/2206) dintre pacienții cărora li s-au administrat comparatori activi.

Copii și adolescenți

Există date limitate de siguranță care provin din două studii de farmacocinetică (vezi pct. 5.2). În aceste studii nu au fost observate motive de îngrijorare noi sau neașteptate privind siguranța.

În cadrul unui studiu de farmacocinetică în regim deschis, cu doză unică, crescătoare, siguranța tigeciclinei a fost investigată la 25 de copii cu vârsta cuprinsă între 8 și 16 ani, cu recuperare recentă în urma unor infecții. Profilul reacțiilor adverse la tigeciclină la acești 25 de subiecți a fost în general concordant cu cel al adulților.

Siguranța tigeciclinei a fost, de asemenea, investigată în cadrul unui studiu de farmacocinetică în regim deschis, cu doze multiple, crescătoare, la 58 de copii cu vârsta cuprinsă între 8 și 11 ani, cu ICPTM (n=15), ICIA (n=24) sau pneumonie dobândită în comunitate (n=19). Profilul reacțiilor adverse la tigeciclină la acești 58 de subiecți a fost în general concordant cu cel al adulților, cu excepția senzației de greață (48,3%), vărsăturilor (46,6%) și concentrațiilor plasmatice crescute de lipază (6,9%), care au fost observate cu frecvențe mai mari la copii decât la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a

Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul în caz de supradozaj. Administrarea intravenoasă a unei doze unice de 300 mg de tigeciclină pe durata a 60 de minute la voluntari sănătoși a produs o incidență crescută a cazurilor de greață și vărsături. Tigeciclina nu poate fi îndepărtată prin hemodializă în cantități semnificative.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice de uz sistemic, Tetraciline, codul ATC: J01AA12

Mecanism de acțiune

Tigeciclina, un antibiotic din clasa glicilciclinelor, inhibă translația proteinelor în interiorul bacteriei legându-se de subunitatea ribozomală 30S și blocând accesul moleculelor aminoacil ale ARNt la situsul A al ribozomului. Aceasta împiedică încorporarea fragmentelor de aminoacizi în lanțurile peptidice în creștere.

În general, tigeciclina este considerată un antibiotic de tip bacteriostatic. În condițiile unei concentrații de 4 ori mai mare decât concentrația minimă inhibitorie (CMI), s-a observat o reducere cu două ordine de mărime a numărului de colonii în urma tratării cu tigeciclină a culturilor din speciile de *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*.

Mecanism de instalare a rezistenței

Tigeciclina are capacitatea de a depăși cele două mecanisme majore de instalare a rezistenței la tetraciclina, bazate pe protecția ribozomală și pe pompele de eflux. A fost demonstrată existența rezistenței încrucișate între tulpinile microbiene rezistente la tigeciclină și cele rezistente la minociclina din cadrul familiei *Enterobacteriaceae*, datorită pompelor de eflux de multiplă rezistență (MDR). Nu există o rezistență încrucișată, pe baza ținutelor specifice, între tigeciclină și majoritatea claselor de antibiotice.

Tigeciclina este vulnerabilă la acțiunea pompelor de eflux pentru mai multe medicamente cu determinare cromozomială prezente la *Proteaeae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Agenții patogeni din familia *Proteaeae* (speciile *Proteus*, speciile *Providencia* și speciile *Morganella*) sunt, în general, mai puțin sensibili la acțiunea tigeciclinei decât alți membri ai familiei *Enterobacteriaceae*. Gradul scăzut de sensibilitate constatat la ambele grupuri a fost pus pe seama exprimării excesive a pompei de eflux pentru mai multe medicamente AcrAB nespecifice. Sensibilitatea scăzută în cazul *Acinetobacter baumannii* a fost atribuită supraexprimării pompei de eflux AdeABC.

Valori critice

Limitele privind concentrația minimă inhibitorie (CMI) stabilite de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sunt următoarele:

Speciile *Staphylococcus* $S \leq 0,5$ mg/l și $R > 0,5$ mg/l

Speciile *Streptococcus* altele decât *S. pneumoniae* $S \leq 0,25$ mg/l și $R > 0,5$ mg/l

Speciile *Enterococcus* $S \leq 0,25$ mg/l și $R > 0,5$ mg/l

Enterobacteriaceae $S \leq 1(^{\wedge})$ mg/l și $R > 2$ mg/l

([^]) Tigeciclina prezintă *in vitro* o activitate redusă față de speciile de *Proteus*, *Providencia* și *Morganella*.

Pentru bacteriile anaerobe există dovezi clinice privind eficacitatea în cazuri de infecții intraabdominale polimicrobiene, dar nu și corelații între valorile CMI, datele de ordin farmacocinetic/farmacodinamic și rezultatele clinice. Din această cauză, nu este dată nicio limită privind sensibilitatea. Trebuie remarcat faptul că distribuirea valorilor CMI pentru organismele din genurile *Bacteroides* și *Clostridium* se face pe o scară largă, putând include valori ce depășesc 2 mg/l de tigeciclină.

Dovezile disponibile privind eficacitatea clinică a tigeciclinei față de enterococi este limitată. Cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice, infecțiile intraabdominale polimicrobiene au răspuns la tratamentul cu tigeciclină.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia pe criterii geografice și temporale pentru anumite specii, informațiile privind rezistența la antibiotice pe plan local fiind deosebit de utile în cazul tratării infecțiilor severe. Dacă prevalența rezistenței este de așa natură încât utilitatea agentului antibiotic este discutabilă în cel puțin unele tipuri de infecții, trebuie solicitată opinia experților, după caz.

Agent patogen
Speciile sensibile în mod obișnuit

<u>AerobiGram-pozitiv Speciiile</u> <i>Enterococcus</i> † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Grupul <i>Streptococcus anginosus</i> * (include <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> și <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptococii din grupul viridans <u>AerobiGram-negativ</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> * <u>Anaerobi</u> <i>Clostridium perfringens</i> † Speciile <i>Peptostreptococcus</i> † Speciile <i>Prevotella</i>
Speciile în cazul cărora rezistența dobândită ar putea reprezenta o problemă
<u>AerobiGram-negativ</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> Speciile <i>Proteus</i> Speciile <i>Providencia Serratia</i> <i>marcescens Stenotrophomonas</i> <i>maltophilia</i> <u>Anaerobi</u> Grupul <i>Bacteroides fragilis</i> †
Organisme natural rezistente
<u>AerobiGram-negativ</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

*indică speciile împotriva cărora se consideră că activitatea antibiotică a fost demonstrată în mod satisfăcător în cadrul studiilor clinice.

† vezi pct. 5.1, *Limite* de mai sus.

Electrofiziologie cardiacă

O singură doză intravenoasă de 50 mg sau 200 mg de tigeciclină nu a determinat niciun efect semnificativ asupra intervalului QTc în cadrul unui studiu riguros cu 4 brațe, încrucișat, randomizat, placebo și activ controlat efectuat la 46 de subiecți sănătoși.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu în regim deschis, cu doze multiple, crescătoare s-a administrat tigeciclină (0,75, 1 sau 1,25 mg/kg) la 39 de copii cu vârsta cuprinsă între 8 și 11 ani, cu ICIA sau ICPTM. Tuturor pacienților li s-a administrat tigeciclină intravenos, timp de minim 3 zile consecutive până la maxim 14 zile consecutive, cu opțiunea schimbării tratamentului cu un antibiotic administrat pe cale orală în sau după a 4-a zi.

Vindecarea clinică a fost evaluată în decurs de 10 până la 21 de zile după administrarea ultimei doze de tratament. Rezumatul răspunsului clinic în rezultatele pentru populația cu intenție de tratament modificată (ITm) este indicat în tabelul următor.

	Vindecare clinică, populația cu ITm		
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicație	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Infecții complicate intra-abdominale	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Total	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Datele de eficacitate de mai sus trebuie considerate cu precauție, întrucât în acest studiu au fost permise antibiotice concomitent. În plus, trebuie să se ia în considerare, de asemenea, numărul mic de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tigeciclina se administrează intravenos, prin urmare biodisponibilitatea sa este de 100 %.

Distribuție

In vitro, legarea tigeciclinei de proteinele plasmatice variază, aproximativ, între 71 % și 89 % la concentrațiile observate în studiile clinice (între 0,1 și 1,0 mcg/ml). Studiile de farmacocinetică la animal și la om au arătat faptul că tigeciclina se distribuie cu rapiditate la nivelul țesuturilor. La șobolanii cărora li s-au administrat doze unice sau multiple de tigeciclină marcată cu ^{14}C , radioactivitatea a fost uniform distribuită în majoritatea țesuturilor, valorile cele mai înalte ale expunerii globale fiind observate în măduva osoasă, glandele salivare, glanda tiroidă, splină și rinichi. La om, valoarea volumului de distribuție al tigeciclinei la starea de echilibru s-a situat, în medie, între 500 și 700 l (7 până la 9 l/kg), indicând faptul că distribuția tigeciclinei se face mult dincolo de volumul plasmatic, aceasta concentrându-se în țesuturi.

Nu există date referitoare la capacitatea tigeciclinei de a traversa bariera hemato-encefalică la om. În cadrul studiilor de farmacologie clinică care au utilizat regimul de dozare terapeutică, cu o doză inițială de 100 mg urmată de doze de 50 mg la fiecare 12 ore, valoarea $C_{\max}$ plasmatice a tigeciclinei la starea de echilibru a fost de 866 ± 233 ng/ml în cazul perfuziilor de 30 de minute și de 634 ± 97 ng/ml în cazul perfuziilor de 60 de minute. Valoarea $\text{ASC}_{0-12\text{h}}$ la starea de echilibru a fost de 2.349 ± 850 ng•h/ml.

Metabolizare

În medie, se estimează că mai puțin de 20 % din tigeciclină este metabolizată înainte de excreție. La voluntarii sănătoși de sex masculin, după administrarea de tigeciclină marcată cu ^{14}C , principala moleculă marcată cu ^{14}C recuperată în urină și materiile fecale a fost tigeciclina nemodificată, însă au fost, de asemenea, prezenți și un metabolit N-acetilic și un epimer al tigeciclinei.

Studiile *in vitro* pe microsomi hepatici umani au indicat faptul că tigeciclina nu inhibă căile metabolice mediate de niciuna din următoarele 6 izoforme ale citocromului P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, și 3A4 prin inhibare competitivă. În plus, tigeciclina nu a prezentat nicio dependență de NADPH în ceea ce privește inhibarea CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A, ceea ce sugerează absența inhibării acestor enzime CYP pe baza mecanismului de acțiune.

Eliminare

Radioactivitatea totală recuperată în materiile fecale și urină în urma administrării de tigeciclină marcată cu ^{14}C a indicat faptul că 59 % din doză se elimină pe cale biliară/fecală, iar 33 % se excretă prin urină.

În general, principala cale de eliminare a tigeciclinei este reprezentată de excreția biliară a tigeciclinei nemodificate.

Glucuronidarea și excreția renală a tigeciclinei nemodificate reprezintă căi de eliminare secundare.

Valoarea clearance-ului total al tigeciclinei este de 24 l/h, după administrarea prin perfuzie intravenoasă. Clearance-ul renal reprezintă aproximativ 13 % din clearance-ul total. Tigeciclina prezintă un regim polixponențial de eliminare din plasmă, cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal de 42 de ore, în urma administrării unor doze multiple, deși există variații interindividuale importante.

Studiile *in vitro* utilizând celule Caco-2 indică faptul că tigeciclina nu inhibă fluxul digoxinei, sugerând că tigeciclina nu este un inhibitor al glicoproteinei P (gp-P). Această informație provenită din studiile *in vitro* corespunde cu lipsa efectului tigeciclinei asupra eliminării digoxinei, observată în studiul *in vivo* de interacțiune medicamentoasă descris mai sus (vezi pct. 4.5).

Tigeciclina este un substrat al gp-P, pe baza unui studiu *in vitro*, utilizând o linie de celule care supraexprimă gp-P. Contribuția potențială a transportului mediat de către gp-P la dispunerea *in vivo* a tigeciclinei nu este cunoscută. Administrarea concomitentă a inhibitorilor glicoproteinei P (de exemplu, ketoconazol sau ciclosporină) sau a inductorilor glicoproteinei P (de exemplu, rifampicină) ar putea afecta farmacocinetica tigeciclinei.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

Parametri farmacocinetici ai tigeciclinei, în condițiile unei administrări unice, nu au fost afectați la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (Child Pugh gradele B și C), clearance-ul sistemic al tigeciclinei a fost redus cu 25 % și, respectiv, cu 55 %, iar timpul de înjumătățire plasmatică al tigeciclinei a fost prelungit cu 23 % și, respectiv, cu 43 % (vezi pct. 4.2).

Insuficiența renală

Parametri farmacocinetici ai tigeciclinei, în condițiile unei administrări unice, nu au fost afectați la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei <30 ml/minut, n=6). În insuficiența renală severă, valoarea ASC a fost cu 30 % mai mare decât la subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Nu s-au observat diferențe globale de farmacocinetică între subiecții vârstnici sănătoși și subiecții mai tineri (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tigeciclinei a fost investigată în cadrul a două studii. În primul studiu au fost înrolați copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 8 și 16 ani (n=24) cărora li s-a administrat tigeciclină în doză unică (0,5, 1 sau 2 mg/kg, până la o doză maximă de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 150 mg), intravenos, pe o durată de 30 de minute. Al doilea studiu a fost efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 8 și 11 ani cărora li s-a administrat tigeciclină în doze repetate (0,75, 1 sau 1,25 mg/kg până la o doză maximă de 50 mg) la fiecare 12 ore, pe o durată de 30 de minute. În aceste studii nu s-a administrat o doză de încărcare. Parametri farmacocinetici sunt sintetizați în tabelul de mai jos.

Valori medii $\pm$ DS ale $C_{\max}$ și ASC ale tigeciclinei la copii pentru doze standardizate la 1 mg/kg			
Vârsta (ani)	N	$C_{\max}$ (ng/mL)	ASC (ng•h/mL)*
Doză unică			
8 – 11	8	3881 $\pm$ 6637	4034 $\pm$ 2874

12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Doze repetate			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* doză unică ASC _{0-∞} , doze repetate ASC _{0-12h}			

Valoarea țintă a ASC_{0-12h} la adulți după administrarea dozei de încărcare recomandate de 100 mg urmată de 50 mg la interval de 12 ore a fost de aproximativ 2500 ng•h/mL.

Analiza farmacocinetică populațională din ambele studii a identificat greutatea corporală drept covariabilă a clearance-ului tigeciclinei la copiii cu vârsta de 8 ani și peste. O schemă de administrare de 1,2 mg/kg tigeciclină la fiecare 12 ore (până la o doză maximă de 50 mg la fiecare 12 ore) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 8 și <12 ani și de 50 mg la fiecare 12 ore pentru adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani este probabil să aibă drept rezultat expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu schema de administrare aprobată.

La câțiva copii incluși în aceste studii s-au observat valori ale C_{max} mai mari decât cele ale pacienților adulți. În consecință, este necesară atenție pentru viteza de perfuzie a tigeciclinei la copii și adolescenți.

Sex

Nu s-au constatat diferențe relevante între cele două sexe, în ceea ce privește clearance-ul tigeciclinei. S-a estimat că valoarea ASC este cu 20 % mai mare la femei decât la bărbați.

Rasă

Nu s-au constatat diferențe între rase, în ceea ce privește clearance-ul tigeciclinei.

Greutate corporală

Valoarea clearance-ului, valoarea normalizată a clearance-ului în funcție de greutatea corporală și valoarea ASC nu au arătat diferențe semnificative între pacienții cu greutate corporală diferite, inclusiv cei cu greutate corporală ≥ 125 kg. Valoarea ASC a fost cu 24 % mai mică în cazul pacienților cu greutate corporală ≥ 125 kg. Nu există date disponibile privind pacienții cu greutate corporală egală cu 140 kg sau mai mare.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul unor studii de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolan și câine, s-au observat depleția limfocitară/atrofia ganglionilor limfatici, splinei și timusului, scăderea eritrocitelor, reticulocitelor, leucocitelor și trombocitelor, asociate cu un fenomen de hipocelularitate a măduvei osoase și reacții adverse renale și gastro-intestinale în cazul expunerii la doze de tigeciclină de 8 și, respectiv, de 10 ori mai mari decât doza zilnică la om, conform ASC la șobolan și, respectiv, câine. S-a constatat că aceste modificări sunt reversibile după două săptămâni de administrare a dozelor.

La șobolan s-a constatat o decolorare osoasă care nu a fost reversibilă după două săptămâni de administrare a dozelor.

Rezultatele studiilor la animale indică faptul că tigeciclina traversează placenta și se regăsește în țesuturile fetale. În cadrul studiilor privind efectele toxice asupra funcției de reproducere, s-au observat scăderi ale greutății fetale la șobolan și iepure (cu întârzieri de osificare asociate) și pierderi ale feților la iepure, în urma administrării de tigeciclină. Tigeciclina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan sau iepure. Tigeciclina nu a afectat împerecherea sau fertilitatea la șobolan la expuneri de până la 4,7 ori doza zilnică la om, pe baza ASC. La femelele de șobolan, nu au existat efecte legate de substanța activă asupra ovarelor sau ciclurilor estrale, la expuneri de până la 4,7 ori doza zilnică la om, pe baza ASC.

Rezultatele studiilor efectuate la animale cu tigeciclină marcată cu ¹⁴C au indicat faptul că tigeciclina este excretată cu ușurință în laptele femelelor de șobolan care alăptează. Datorită biodisponibilității scăzute a tigeciclinei administrate oral, în cazul nou-născuților alăptați, expunerea sistemică este mică

sau inexistentă ca rezultat al expunerii prin intermediul laptelui matern.

Nu au fost efectuate studii pe întreaga durată a vieții la animale pentru a se evalua potențialul carcinogen al tigeciclinei, dar studiile de genotoxicitate pe termen scurt au fost negative.

În cadrul studiilor la animale, administrarea intravenoasă *in bolus* a tigeciclinei a fost asociată cu un răspuns histaminic. Aceste efecte s-au observat în cazul expunerilor la doze de 14 și de 3 ori mai mari decât doza zilnică la om, pe baza valorii ASC la șobolan și, respectiv, la câine.

În urma administrării tigeciclinei la șobolan nu au fost găsite dovezi care să indice efecte de fotosensibilizare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-Arginină
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Trebuie evitată administrarea simultană cu tigeciclina, prin același tub de perfuzie în Y, a următoarelor substanțe active: amfotericină B, complex lipidic cu amfotericină B, diazepam, esomeprazol, omeprazol și soluțiile intravenoase care pot provoca o creștere peste 7 a pH-ului.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru Tigeciclină, după diluare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% sau cu dextroză 5%. Medicamentul poate fi păstrat la frigider la 2° până la 8° C timp de până la 48 de ore după transferul imediat al soluției reconstituite în punga intravenoasă.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.
Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
Pentru condițiile de păstrare după reconstituire ale medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 5 ml, din sticlă transparentă de tip I, cu dop din cauciuc bromobutlic de culoare gri și capse din aluminiu, cu un capac detașabil din plastic de culoare portocalie. Tigeciclină Atb este distribuită în cutie ce conține un suport cu zece flacoane sau cutie cu 1 flacon. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea trebuie reconstituită cu ajutorul a 5,3 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu

9 mg/ml (0,9 %), soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5 %) sau soluție injectabilă Ringer lactat pentru a atinge o concentrație de 10 mg/ml de tigeciclină. Flaconul se va agita ușor, până la dizolvarea medicamentului. După aceea, un volum de 5 ml de soluție reconstituită va fi imediat extras din flacon și introdus într-o pungă de 100 ml pentru perfuzie intravenoasă sau alt recipient de perfuzie corespunzător (de exemplu, flacon de sticlă).

Pentru o doză de 100 mg, reconstituiți conținutul a două flacoane într-o pungă de 100 ml pentru perfuzie intravenoasă sau alt recipient de perfuzie corespunzător (de exemplu, flacon de sticlă).
Notă: Flaconul conține un surplus de 6 %. Astfel, 5 ml de soluție reconstituită este echivalentul a 50 mg de substanță activă. Culoarea soluției reconstituite trebuie să fie galbenă până la portocalie; în caz contrar, soluția trebuie eliminată. Produsele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea oricărui conținut de particule sau modificări de culoare (de exemplu, verde sau neagră).

Tigeciclina trebuie administrată intravenos printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament sau prin intermediul unui tub în Y. În cazul în care este utilizată aceeași linie intravenoasă pentru administrarea consecutivă, prin perfuzie, a mai multor substanțe active, linia va trebui spălată înainte și după perfuzia cu tigeciclină, utilizând fie soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fie soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5 %). Injecția trebuie făcută utilizând o soluție perfuzabilă compatibilă cu tigeciclina și cu orice alt(e) medicament(e) administrat(e) prin intermediul acestei linii comune (vezi pct. 6.2).

Acest medicament este de unică folosință; orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Soluțiile intravenoase compatibile includ: soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5 %) și soluție injectabilă Ringer lactat.

În cazul administrării prin intermediul unui tub de perfuzie în Y, compatibilitatea tigeciclinei diluată în soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % este demonstrată pentru următoarele medicamente sau soluții pentru diluare: amikacină, dobutamină, clorhidrat de dopamină, gentamicină, haloperidol, soluție Ringer lactat, clorhidrat de lidocaină, metoclopramidă, morfină, norepinefrină, piperacilină/tazobactam (formularea cu EDTA), clorură de potasiu, propofol, clorhidrat de ranitidină, teofilină și tobramicină.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10280/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Octombrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2017