

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tigeciclina Tecnigen 50 mg polvere per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 10 ml di Tigeciclina Tecnigen contiene 50 mg di tigeciclina. Dopo ricostituzione, 1 ml contiene 10 mg di tigeciclina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione (polvere per infusione).

Polvere o tavoletta di colore arancio.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tigeciclina Tecnigen è indicato negli adulti e nei bambini da otto anni di età per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI), escluse le infezioni del piede diabetico (vedere il paragrafo 4.4);
- Infezioni complicate intra-addominali (cIAI).

Tigeciclina Tecnigen deve essere utilizzato soltanto nei casi in cui altri antibiotici alternativi non siano adeguati (vedere paragrafo 4.4, 4.8 e 5.1).

Fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antibiotici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

#### *Adulti*

La dose consigliata per gli adulti è una dose iniziale di 100 mg seguita da 50 mg ogni 12 ore per 5-14 giorni.

La durata della terapia deve essere guidata dalla gravità, dal sito dell'infezione e dalla risposta clinica del paziente.

#### *Bambini e adolescenti (da 8 a 17 anni di età)*

Tigeciclina deve essere usata esclusivamente per il trattamento di pazienti di almeno 8 anni di età dopo aver consultato un medico con adeguata esperienza nella gestione delle malattie infettive.

Bambini da 8 a <12 anni: 1,2 mg/kg di tigeciclina ogni 12 ore per via endovenosa fino a una dose massima di 50 mg ogni 12 ore per 5-14 giorni.

Adolescenti da 12 a <18 anni: 50 mg di tigeciclina ogni 12 ore per 5-14 giorni.

### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento posologico in pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione della funzionalità epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata (Child Pugh A e Child Pugh B).

In pazienti (inclusi soggetti pediatrici) con compromissione della funzionalità epatica grave (Child Pugh C), la dose di tigeciclina deve essere ridotta del 50%. La dose per gli adulti deve essere ridotta a 25 mg ogni 12 ore dopo una dose di carico di 100 mg. I pazienti con compromissione della funzionalità epatica grave (Child Pugh C) devono essere trattati con cautela e monitorati per la risposta al trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Compromissione della funzionalità renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico in pazienti con compromissione della funzionalità renale o in pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Tigeciclina Tecnigen nei bambini di età inferiore a 8 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Tigeciclina Tecnigen non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 8 anni a causa del cambiamento di colore dei denti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Metodo di somministrazione

Tigeciclina è somministrata solo per infusione endovenosa, per un periodo da 30 a 60 minuti (vedere paragrafi 4.4 e 6.6). Nei pazienti pediatrici, tigeciclina deve essere preferibilmente somministrata tramite infusione della durata di 60 minuti (vedere paragrafo 4.4).

Per istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. I pazienti ipersensibili agli antibiotici della classe delle tetracicline possono essere ipersensibili a tigeciclina.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Negli studi clinici su infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (complicated skin and soft tissue infections, cSSTI), infezioni complicate intra-addominali (complicated intra-abdominal infections, cIAI), infezioni al piede diabetico, polmonite nosocomiale e negli studi su patogeni resistenti, è stato riscontrato un più alto numero di decessi in pazienti trattati con tigeciclina rispetto ai farmaci di confronto. Le ragioni di questo dato rimangono sconosciute, ma non può essere esclusa una minore efficacia e sicurezza rispetto ai farmaci di confronto.

### Superinfezione

In studi clinici nei pazienti con cIAI, la guarigione incompleta della ferita chirurgica è stata associata a superinfezione. Un paziente che presenta una guarigione incompleta deve essere monitorato per la presenza di superinfezione (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che sviluppano superinfezioni, in particolare polmonite nosocomiale, sembrano essere associati ad una prognosi più sfavorevole. I pazienti devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di superinfezioni. Se viene identificato, dopo l'inizio della terapia con tigeciclina, un focolaio di infezione al di fuori del cSSTI o cIAI, si deve prendere in considerazione l'utilizzo di una terapia antibatterica alternativa con dimostrata efficacia nei confronti della specifica infezione rilevata.

## Anafilassi

Reazioni anafilattiche/anafilattoidi, potenzialmente pericolose per la vita, sono state riportate con tigeciclina (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

## Insufficienza epatica

Casi di danno epatico con predominante carattere colestatico sono stati riportati in pazienti in trattamento con tigeciclina, inclusi alcuni casi di insufficienza epatica con esiti fatali. Sebbene possa verificarsi insufficienza epatica nei pazienti in trattamento con tigeciclina dovuta a co-morbidità latente o a trattamenti concomitanti, un possibile contributo di tigeciclina deve essere considerato (vedere paragrafo 4.8).

## Antibiotici della classe delle tetracicline

Gli antibiotici della classe delle glicilciline sono strutturalmente simili alla classe di antibiotici delle tetracicline. Tigeciclina può causare reazioni avverse simili agli antibiotici della classe delle tetracicline. Tali reazioni possono comprendere fotosensibilità, pseudotumor cerebrali, pancreatite e un'azione anti-anabolica che porta a un aumento dell'azoto ureico (blood urea nitrogen, BUN), azotemia, acidosi e iperfosfatemia (vedere paragrafo 4.8).

## Pancreatite

Pancreatite acuta, che può essere grave, si è verificata (frequenza: non comune) in associazione con il trattamento di tigeciclina (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di pancreatite acuta deve essere valutata in pazienti che assumono tigeciclina che sviluppano sintomi clinici, segni o anomalie di laboratorio correlabili a pancreatite acuta. La maggioranza dei casi riportati si sono sviluppati dopo almeno una settimana di trattamento. Sono stati riportati casi in pazienti senza fattori di rischio noti per la pancreatite. Generalmente i pazienti migliorano dopo aver sospeso tigeciclina. La sospensione del trattamento con tigeciclina deve essere considerata nei casi in cui esista il sospetto di aver sviluppato pancreatite.

## Coagulopatia

La tigeciclina può prolungare sia il tempo di protrombina (PT) sia il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Inoltre, con l'uso di tigeciclina è stata riportata ipofibrinogenemia. Pertanto, prima dell'inizio del trattamento con tigeciclina e regolarmente durante il trattamento devono essere controllati i parametri della coagulazione del sangue come il PT o devono essere eseguiti altri test idonei di coagulazione, incluso il fibrinogeno nel sangue. Si raccomanda di prestare particolare attenzione nei pazienti gravemente malati e nei pazienti che assumono anche anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5).

## Patologie concomitanti

Vi è un'esperienza limitata sull'utilizzo di tigeciclina nel trattamento di infezioni in pazienti con gravi patologie concomitanti.

Negli studi clinici sulle cSSTI, il tipo d'infezione più comune nei pazienti trattati con tigeciclina è stata cellulite (58,6 %), seguita da ascessi maggiori (24,9 %). I pazienti con gravi patologie concomitanti, come quelli immunocompromessi, pazienti con infezioni da ulcere da decubito o pazienti con infezioni che richiedevano un trattamento superiore a 14 giorni (ad esempio: fascite necrotizzante) non sono stati arruolati. E' stato arruolato un numero limitato di pazienti con fattori di co-morbidità come diabete (25,8 %), malattia vascolare periferica (10,4 %), abuso di sostanze per via endovenosa (4,0 %) e infezione da HIV (1,2 %). Esiste anche un'esperienza limitata nel trattamento di pazienti con batteriemia concomitante (3,4 %). Pertanto, si consiglia cautela quando si trattano questi pazienti. I risultati di un ampio studio condotto su pazienti con infezioni del piede diabetico, hanno mostrato che tigeciclina era meno efficace del farmaco di confronto, quindi, tigeciclina non è raccomandata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.1).

Negli studi clinici sulle cIAI, il tipo più comune d'infezione nei pazienti trattati con tigeciclina è stata l'appendicite complicata (50,3 %), seguita da altre diagnosi riportate meno comunemente, come colecistiti complicate (9,6 %), perforazione dell'intestino (9,6 %), ascessi intra-addominali (8,7 %), ulcere gastriche o

duodenali perforate (8,3 %), peritoniti (6,2 %) e diverticoliti complicate (6,0 %). Di questi pazienti, il 77,8 % aveva peritonite chirurgicamente evidente. C'è stato un numero limitato di pazienti con patologie gravi concomitanti come pazienti immunocompromessi, pazienti con un punteggio acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II >15 (3,3 %) o con ascessi multipli intra-addominali chirurgicamente rilevati (11,4 %). Esiste un'esperienza limitata nel trattamento di pazienti con batteriemia concomitante (5,6 %). Pertanto si consiglia cautela quando si trattano questi pazienti.

Si deve tenere in considerazione l'utilizzo di una terapia antibatterica di associazione quando tigeciclina viene somministrata in pazienti gravi con cIAI secondarie a perforazione intestinale clinicamente evidente o pazienti con sepsi incipiente o con shock settico (vedere paragrafo 4.8).

L'effetto della colestasi sulla farmacocinetica di tigeciclina non è stato adeguatamente stabilito. L'escrezione biliare rappresenta circa il 50% dell'escrezione totale della tigeciclina. Pertanto i pazienti affetti da colestasi devono essere monitorati attentamente.

Colite pseudomembranosa è stata riportata con quasi tutti gli antibatterici e la gravità può variare da lieve a rischiosa per la vita. Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante o successivamente alla somministrazione di qualunque antibatterico (vedere paragrafo 4.8).

L'utilizzo di tigeciclina può portare alla crescita eccessiva di organismi non sensibili, compresi i funghi. I pazienti devono essere monitorati con attenzione durante la terapia. Se si dovesse verificare una superinfezione, si deve ricorrere ad appropriate misure (vedere paragrafo 4.8).

I risultati di studi nei ratti trattati con tigeciclina hanno evidenziato un cambiamento di colore delle ossa. Tigeciclina può essere associata a un cambiamento permanente di colore dei denti negli esseri umani se viene utilizzata durante la dentizione (vedere paragrafo 4.8).

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica sull'uso di tigeciclina per il trattamento delle infezioni nei pazienti pediatrici di almeno 8 anni di età è molto limitata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Di conseguenza, l'uso nei bambini deve essere limitato a quelle situazioni cliniche in cui non sia disponibile alcuna terapia antibatterica alternativa.

Nausea e vomito sono reazioni avverse molto comuni nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.8). Occorre prestare attenzione alla possibile disidratazione. Nei pazienti pediatrici, tigeciclina deve essere preferibilmente somministrata per infusione della durata di 60 minuti.

Il dolore addominale è comunemente segnalato nei bambini come negli adulti. Il dolore addominale può essere indicativo di pancreatite. Se si sviluppa pancreatite, il trattamento con tigeciclina deve essere interrotto.

Prima di iniziare il trattamento con tigeciclina, e regolarmente durante il trattamento, occorre monitorare i test di funzionalità epatica, i parametri coagulativi ed ematologici, i valori di amilasi e lipasi.

Tigeciclina Tecnigen non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore a 8 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia in questo gruppo di età e perché tigeciclina può essere associata a cambiamento permanente di colore dei denti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

La somministrazione concomitante di tigeciclina e warfarina (25 mg in un'unica dose) in soggetti sani ha prodotto una diminuzione della clearance della R-warfarina e S-warfarina del 40% e 23% rispettivamente, ed un aumento dell'AUC del 68% e del 29%, rispettivamente. Il meccanismo di questa interazione non è ancora chiaro. I dati disponibili non indicano che questa interazione possa risultare in cambiamenti significativi sull'International Normalised Ratio (INR). Comunque, poiché la tigeciclina può prolungare sia il tempo di protrombina (PT) che il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), gli

appropriati test di coagulazione dovranno essere attentamente monitorati quando tigeciclina è co-somministrata con gli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4). La warfarina non ha influenzato il profilo farmacocinetico di tigeciclina.

Tigeciclina non viene completamente metabolizzata. Pertanto non si prevede che la clearance di tigeciclina sia influenzata da principi attivi che inibiscono o inducono l'attività delle isoforme di CYP450. *In vitro*, tigeciclina non è né un inibitore competitivo né un inibitore irreversibile degli enzimi del CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

Ai dosaggi raccomandati tigeciclina non ha influenzato il tasso, la quantità di assorbimento o la clearance della digossina (0,5 mg seguita da 0,25 mg al giorno) quando somministrata in adulti sani. Digossina non ha influenzato il profilo farmacocinetico di tigeciclina. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio quando tigeciclina è somministrata con digossina.

Negli studi *in vitro*, non è stato osservato alcun antagonismo tra tigeciclina ed altre classi di antibiotici comunemente utilizzate.

L'uso concomitante degli antibiotici con i contraccettivi orali può rendere i contraccettivi orali meno efficaci.

L'uso concomitante di tigeciclina e inibitori della calcineurina come tacrolimus o ciclosporina può portare ad un aumento delle concentrazioni sieriche minime degli inibitori della calcineurina. Pertanto, le concentrazioni sieriche dell'inibitore della calcineurina devono essere monitorate durante il trattamento con tigeciclina per evitare la tossicità del farmaco. Sulla base di uno studio *in vitro* tigeciclina è un substrato della glicoproteina P (P-gp). La somministrazione concomitante di inibitori della P-gp (ad es. ketoconazolo o ciclosporina) o di induttori della P-gp (ad es. rifampicina) potrebbero influenzare la farmacocinetica di tigeciclina (vedere paragrafo 5.2).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di tigeciclina in donne in gravidanza o sono in numero limitato. Studi sugli animali hanno evidenziato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani è sconosciuto. Come noto per gli antibiotici della classe delle tetracicline, anche tigeciclina può indurre difetti dentali permanenti (cambiamento di colore e difetti dello smalto) e un ritardo nei processi di ossificazione sia nei feti, esposti nell'utero durante l'ultima metà della gestazione, sia nei bambini al di sotto di otto anni di età a causa dell'accumulo nei tessuti con un alto ricambio di calcio e della formazione di complessi di chelati di calcio (vedere paragrafo 4.4). Tigeciclina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario un trattamento con tigeciclina.

##### Allattamento

Non è noto se tigeciclina/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di tigeciclina/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con tigeciclina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Tigeciclina non ha evidenziato nei ratti effetti sulla fertilità e sull'accoppiamento dopo la somministrazione fino 4,7 volte la dose giornaliera umana basata sulla AUC. Nelle femmine dei ratti non ci sono stati effetti correlati sulle ovaie o sul ciclo mestruale dopo la somministrazione fino 4,7 volte la dose giornaliera umana basata sull'AUC.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Si possono verificare capogiri e questo può avere un impatto sulla guida e sull'uso di macchinari

(vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Sommario del profilo di sicurezza

Il numero totale di pazienti con cSSTI e cIAI trattati con tigeciclina in studi clinici di fase 3 e 4, è stato di 2.393.

Negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni correlate al medicinale sono state nausea reversibile (21 %) e vomito (13 %), che di solito si sono verificati in fase precoce (giorni 1-2 del trattamento) e sono stati generalmente di intensità lieve o moderata.

Le reazioni avverse riportate con tigeciclina, incluse quelle ottenute dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing, sono inserite nella tabella di seguito:

Elenco in tabella delle reazioni avverse

<b>Classificazio ne per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni		sepsi/shock settico, polmonite, ascessi, infezioni			
Patologie del sistema emolinfopoietico		prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), prolungamento del tempo di protrombina (PT)	trombocitopenia, aumento dell'Internati onal Normalised Ratio (INR)	ipofibrinogenemia	
Disturbi del sistema immunitar					reazioni anafilattiche/anafilatoidi* (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Disturbi del metabolismo e della		ipoglicemia, ipoproteinemia			
Patologie del sistema		capogiro			
Patologie		flebite	tromboflebite		

Patologie gastrointestinali	nausea, vomito, diarrea	dolori addominali, dispepsia, anoressia	pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)		
-----------------------------	-------------------------	---	--	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco



<b>Classificazio ne per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie epato-biliari		elevati livelli sierici di aspartato aminotransferasi (AST) e di alanina aminotransferasi (ALT), iperbilirubinemia	ittero, danno epatico, solitamente colestatico		insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, rash			gravi reazioni cutanee, inclusa la Sindrome di Stevens-Johnson*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		guarigione incompleta, reazioni al sito di iniezione, cefalea	infiammazione al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, edema al sito di iniezione, flebite al sito di iniezione		
Esami diagnostici		elevati livelli sierici di amilasi, aumento dell'azoto ureico ematico (BUN)			
* ADR identificate nell'esperienza post-marketing					

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Effetti di classe degli antibiotici*

Colite pseudomembranosa la cui intensità può variare da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

Crescita eccessiva di organismi non sensibili, inclusi funghi (vedere paragrafo 4.4).

##### *Effetti di classe delle tetracicline*

La classe degli antibiotici delle glicilcicline è strutturalmente simile alla classe degli antibiotici delle tetracicline. Le reazioni avverse di classe delle tetracicline possono includere fotosensibilità, pseudo tumori cerebrali, pancreatite ed azioni anti-anaboliche che hanno portato ad un aumento del BUN, azotemia, acidosi e iperfosfatemia (vedere paragrafo 4.4).

Tigeciclina potrebbe essere associata al cambiamento permanente di colore dei denti se usata durante la dentizione (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici di fase 3 e 4 in pazienti con cSSTI e cIAI, le reazioni avverse gravi correlate alle infezioni sono insorte più frequentemente nei soggetti trattati con tigeciclina (7,1 %) rispetto ai soggetti trattati con farmaci di confronto (5,3 %). Sono state osservate differenze significative nella sepsi/shock settico nei pazienti trattati con tigeciclina (2,2 %) rispetto ai pazienti trattati con farmaci di confronto (1,1 %).

Valori anomali di aspartato aminotransferasi (AST) ed alanina aminotransferasi (ALT) nei pazienti trattati con tigeciclina, sono stati riportati più frequentemente nel periodo post-terapia rispetto ai pazienti trattati con il farmaco di confronto, nei quali questi eventi si sono verificati più spesso durante la terapia.

In tutti gli studi di fase 3 e 4 (cSSTI e cIAI), si è verificato il decesso nel 2,4% (54/2216) dei pazienti che avevano ricevuto tigeciclina e nell'1,7% (37/2206) dei pazienti che avevano ricevuto farmaci di confronto

#### Popolazione pediatrica

Dati di sicurezza molto limitati sono disponibili da due studi di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). In questi studi con tigeciclina non è stato osservato alcun nuovo o inaspettato dato di sicurezza.

In uno studio di farmacocinetica a dose singola ascendente, in aperto, è stata indagata la sicurezza di tigeciclina in 25 bambini con età compresa tra 8 e 16 anni che erano recentemente guariti da infezioni. Il profilo delle reazioni avverse in questi 25 soggetti è stato in genere coerente a quello degli adulti.

La sicurezza di tigeciclina è stata anche indagata in uno studio di farmacocinetica multi-dose ascendente, in aperto, in 58 bambini con età compresa tra 8 e 11 anni con cSSTI (n=15), cIAI (n=24) o polmonite comunitaria (n=19). Il profilo delle reazioni avverse da tigeciclina in questi 58 soggetti era in genere coerente a quello degli adulti, con l'eccezione di nausea (48,3%), vomito (46,6%) e aumento della lipasi sierica (6,9%) che sono stati osservati con maggiori frequenze nei bambini rispetto agli adulti.

#### Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa consente un monitoraggio continuo del rapporto rischio / beneficio del medicinale. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare eventuali reazioni avverse sospette attraverso il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non è disponibile nessuna informazione specifica sul trattamento del sovradosaggio. La somministrazione endovenosa di una dose singola di 300 mg della tigeciclina per un periodo di tempo di 60 minuti, in volontari sani, ha prodotto un'umentata incidenza di nausea e vomito.

Tigeciclina non viene rimossa in maniera significativa dall'emodialisi.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, tetracicline, codice ATC: J01AA12

#### Meccanismo d'azione

Tigeciclina, un antibiotico delle glicilcicline, inibisce la traslazione delle proteine nei batteri legandosi alla subunità ribosomiale 30S e bloccando l'entrata delle molecole dell'amino-acil tRNA nel sito A del ribosoma. Questo previene l'incorporazione dei residui di aminoacido nelle catene di allungamento dei peptidi.

In generale, tigeciclina è considerata batteriostatica. Ad una concentrazione pari a 4 volte quella minima inibente (MIC) è stata osservata con tigeciclina una riduzione di 2-log nella conta delle colonie per *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, ed *Escherichia coli*.

#### Meccanismo di resistenza

Tigeciclina è capace di superare i due principali meccanismi di resistenza alle tetracicline, la protezione ribosomiale e l'efflusso. Si è manifestata resistenza crociata tra tigeciclina e isolati resistenti aminociclina appartenenti alle *Enterobacteriaceae* dovuta alle pompe di efflusso Multi Drug Resistance (MDR). Non c'è resistenza crociata a livello bersaglio tra tigeciclina e la maggior parte delle classi di antibiotici.

Tigeciclina è vulnerabile alle pompe di efflusso MDR codificate cromosomicamente di *Proteae* e di *Pseudomonas aeruginosa*.

I patogeni della famiglia *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp., e *Morganella* spp.) sono generalmente meno sensibili a tigeciclina rispetto ad altri membri delle *Enterobacteriaceae*. Una diminuita sensibilità in entrambi i gruppi è stata attribuita alla sovra-espressione della pompa di efflusso multi-farmaco non specifica AcrAB. Una diminuita sensibilità all'*Acinetobacter baumannii* è stata attribuita alla sovra-espressione della pompa di efflusso AdeABC.

#### Breakpoints

I breakpoint della Concentrazione Minima Inibente (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) stabiliti dal Comitato Europeo sui Test della Sensibilità Antibatterica (EUCAST) sono di seguito riportati:

*Staphylococcus* spp S ≤0,5 mg/L e R >0,5 mg/L

*Streptococcus* spp. diverso da *S. pneumoniae* S ≤0,25 mg/L e R > 0,5 mg/L

*Enterococcus* spp. S ≤0,25 mg/L e R > 0,5 mg/L

*Enterobacteriaceae* S ≤1<sup>(^)</sup> mg/L e R >2 mg/L

<sup>(^)</sup> Tigeciclina ha una diminuita attività *in vitro* su *Proteus*, *Providencia* e *Morganella* spp.

Per i batteri anaerobi vi è evidenza clinica di efficacia nelle infezioni polimicrobiche intra-addominali, ma non vi è correlazione fra i valori della MIC, i dati di farmacocinetica e di farmacodinamica e il risultato clinico. Pertanto non è stato assegnato alcun breakpoint per la sensibilità. Si deve notare che le distribuzioni delle MIC per gli organismi del genere *Bacteroides* e *Clostridium* sono ampie e possono includere valori in eccesso di 2 mg/L di tigeciclina.

Vi è un'esperienza limitata sull'efficacia clinica di tigeciclina contro gli enterococchi. Tuttavia, le infezioni polimicrobiche intra-addominali hanno dimostrato di rispondere al trattamento con

tigeciclina negli studi clinici.

### Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate, ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la prevalenza della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in alcuni tipi di infezione, si dovrà consultare un esperto.

<b>Patogeno</b>
<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</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> gruppo* (compreso <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> e <i>S. constellatus</i> ) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptococchi gruppo Viridans
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> Escherichia coli* <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema</b>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella</i>

<i>morganii Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia</i> <i>marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Anaerobi</u> <u>Gruppo <i>Bacteroides fragilist</i></u>
<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\*Denota le specie per le quali è stato valutato che l'attività negli studi clinici è stata dimostrata in maniera soddisfacente

†vedere paragrafo 5.1 relativo ai *Breakpoint*

#### Elettrofisiologia cardiaca

Non è stato individuato alcun effetto significativo di un'unica dose endovena di tige ciclina 50 mg o 200 mg sull'intervallo QTc in uno studio approfondito del QTc randomizzato, controllato con placebo e con trattamento attivo, a quattro bracci, di crossover, su 46 soggetti sani.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio a dose multipla ascendente, in aperto, 39 bambini con età compresa tra 8 e 11 anni con cIAI o cSSTI hanno ricevuto tige ciclina (0,75, 1 o 1,25 mg/kg). Tutti i pazienti hanno ricevuto tige ciclina endovena per almeno 3 giorni consecutivi fino a un massimo di 14 giorni consecutivi, con l'opzione di passare a un antibiotico orale il giorno 4 o in data successiva.

La guarigione clinica è stata valutata tra 10 e 21 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose del trattamento. Il riassunto della risposta clinica nei risultati della popolazione intent-to-treat modificata (mITT) è mostrato nella tabella sotto riportata.

<b>Guarigione clinica, popolazione mITT</b>			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicazione	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)
Complessivo	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

I dati di efficacia mostrati sopra devono essere considerati con cautela in quanto in questo studio erano consentiti antibiotici concomitanti. Inoltre, occorre prendere in considerazione anche il ridotto numero di pazienti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La tige ciclina è somministrata per via endovenosa e quindi ha il 100 % di

biodisponibilità. Distribuzione

Il legame di tigeciclina alle proteine plasmatiche *in vitro*, varia da circa il 71 % all'89 %, alle concentrazioni osservate negli studi clinici (da 0,1 a 1,0 µg/mL). Studi di farmacocinetica negli animali e negli umani hanno dimostrato che tigeciclina si distribuisce rapidamente nei tessuti.

Nei ratti riceventi dosi singole o multiple di <sup>14</sup>C-tigeciclina, la radioattività era ben distribuita nella maggior parte dei tessuti, con l'esposizione totale più elevata osservata nel midollo osseo, nelle ghiandole salivari, nella tiroide, nella milza e nei reni. Negli umani, il volume di distribuzione della tigeciclina allo steady state variava dai 500 ai 700 L (da 7 a 9 L/kg), stando ad indicare che tigeciclina è distribuita in maniera estensiva oltre il volume del plasma e si concentra nei tessuti.

Non vi sono dati disponibili riguardo la possibilità che tigeciclina possa attraversare la barriera emato-encefalica negli umani.

Negli studi di farmacologia clinica in cui è stato usato il regime di dosaggio terapeutico di 100 mg seguito da 50 mg ogni 12 ore, la C<sub>max</sub> sierica di tigeciclina allo steady state è stata di 866±233 ng/mL per un'infusione di 30 minuti e di 634±97 ng/mL per un'infusione di 60 minuti. L'AUC<sub>0-12h</sub> allo steady state è stata di 2349± 850 ng•h/mL.

### Biotrasformazione

In media, si stima che meno del 20 % di tigeciclina viene metabolizzata prima dell'escrezione. In volontari sani maschi che avevano assunto <sup>14</sup>C-tigeciclina, la tigeciclina non modificata è stata la principale sostanza marcata con <sup>14</sup>C riscontrata nelle urine e nelle feci, dove erano comunque presenti anche un glucuronide, un metabolita N-acetile e un epimero di tigeciclina.

Studi *in vitro* su microsomi epatici umani indicano che tigeciclina non inibisce il metabolismo mediato da una qualsiasi delle 6 isoforme del CYP P450: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 per inibizione competitiva. Tigeciclina, inoltre, non ha mostrato NADPH-dipendenza nell'inibizione dei cCYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A, suggerendo l'assenza di una inibizione a livello del meccanismo di questi enzimi.

### Eliminazione

Il recupero della radioattività totale nelle feci e nelle urine in seguito alla somministrazione di <sup>14</sup>C-tigeciclina indica che il 59% della dose è eliminata tramite escrezione biliare/fecale, ed il 33% è escreto nelle urine. In generale, la via primaria di eliminazione per tigeciclina è l'escrezione biliare di tigeciclina non modificata. La glucoronizzazione e l'escrezione urinaria di tigeciclina non modificata sono vie di eliminazione secondarie.

La clearance totale di tigeciclina è di 24 L/h dopo infusione endovenosa. La clearance renale è approssimativamente il 13% della clearance totale. Tigeciclina mostra un'eliminazione poliesponenziale dal siero con un tempo di emivita terminale medio di eliminazione, dopo dosi multiple, di 42 ore benché esista una alta variabilità interindividuale.

Studi *in vitro* con cellule Caco-2 dimostrano che tigeciclina non inibisce il flusso di digossina, suggerendo che tigeciclina non è un inibitore della P-gp. Questa informazione *in vitro* è coerente con la mancanza di effetto di tigeciclina sulla clearance di digossina osservata nello studio di interazione farmacologica *in vivo* come descritto sopra (vedere paragrafo 4.5).

Sulla base di uno studio *in vitro* su una linea cellulare che sovraesprime la P-gp, tigeciclina risulta essere un substrato della P-gp. Il potenziale contributo del trasporto mediato da P-gp sulla disponibilità *in vivo* di tigeciclina non è noto. La somministrazione concomitante di inibitori della P-gp (ad es. ketoconazolo o ciclosporina) o induttori della P-gp (ad es. rifampicina) potrebbe influenzare la farmacocinetica di tigeciclina.

### Popolazioni speciali

### **Compromissione della funzionalità epatica**

Il profilo farmacocinetico di tigeciclina dopo dose singola, non è risultato modificato in pazienti con compromissione lieve della funzionalità epatica. Tuttavia, la clearance sistemica di tigeciclina è risultata ridotta del 25 % e del 55 % ed il tempo di emivita di tigeciclina è risultato prolungato del 23

% e del 43 % in pazienti con compromissione della funzionalità epatica rispettivamente moderata o grave (Child Pugh B e C), (vedere paragrafo 4.2).

### **Compromissione della funzionalità renale**

Il profilo farmacocinetico di tigeciclina dopo dose singola non è risultato modificato in pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 mL/min, n=6).

Nella compromissione della funzionalità renale, l'AUC è stata del 30 % più alta che in soggetti con una funzione renale normale (vedere paragrafo 4.2).

### **Anziani**

Non sono state osservate differenze complessive nelle farmacocinetiche di soggetti anziani sani rispetto a soggetti più giovani (vedere paragrafo 4.2).

### **Popolazione pediatrica**

La farmacocinetica di tigeciclina è stata esaminata in due studi. Il primo studio ha arruolato bambini con età tra 8 e 16 anni (N=24) che hanno ricevuto dosi singole di tigeciclina (0,5, 1 o 2 mg/Kg fino a una dose massima rispettivamente di 50 mg, 100 mg e 150 mg) con somministrazione endovenosa per oltre 30 minuti. Il secondo studio è stato condotto su bambini di età tra 8 e 11 anni che hanno ricevuto dosi multiple di tigeciclina (0,75, 1 o 1,25 mg/Kg fino a una dose massima di 50 mg) ogni 12 ore con somministrazione endovenosa per oltre 30 minuti. In questi studi la dose di carico non è stata somministrata. I parametri farmacocinetici sono riassunti nella tabella sotto riportata:

<b>Dose normalizzata a 1 mg/kg Media ± SD Tigeciclina Cmax and AUC nei bambini</b>			
Età	N	Cmax (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
<b>Dose singola</b>			
8 - 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
<b>Dose multipla</b>			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

\* dose singola AUC<sub>0-∞</sub>, dose multipla AUC<sub>0-12h</sub>

Il target AUC<sub>0-12h</sub> negli adulti dopo la dose di carico raccomandata di 100 mg e 50 mg ogni 12 ore, era approssimativamente di 2500 ng•h/mL.

L'analisi farmacocinetica di popolazione di entrambi gli studi ha identificato il peso corporeo come covariata della clearance di tigeciclina in bambini di almeno 8 anni di età. Un regime di dosaggio di 1,2 mg/kg di tigeciclina ogni 12 ore (fino a una dose massima di 50 mg ogni 12 ore) per i bambini con età compresa tra 8 e 12 anni e di 50 mg ogni 12 ore per gli adolescenti con età compresa tra 12 e <18 anni probabilmente comporterebbe esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con il regime di dosaggio approvato.

Valori di Cmax superiori rispetto ai pazienti adulti sono stati osservati in diversi bambini in questi studi. Di conseguenza, occorre prestare attenzione alla velocità di infusione di tigeciclina nei bambini e negli adolescenti.

### **Sesso**

Non vi sono state differenze clinicamente rilevanti nella clearance della tigeciclina tra uomini e donne. L'AUC è stata stimata essere maggiore del 20 % nelle donne rispetto agli uomini.

### *Razza*

Non vi sono state differenze nella clearance di tigeciclina basate sulla razza.

### *Peso*

La clearance normalizzata in relazione al peso e l'AUC non sono state sostanzialmente diverse tra pazienti con pesi corporei differenti, compresi i pazienti con un peso > 125 Kg. L'AUC è stato del 24% più basso in pazienti con un peso > 125 Kg. Non vi sono dati disponibili per i pazienti con un peso uguale o maggiore di 140 Kg.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicità a dose ripetuta su ratti e cani, sono stati osservati deplezione linfoidea/atrofia dei nodi linfatici, della milza e del timo, diminuzione degli eritrociti, reticolociti, leucociti e piastrine, in associazione a ipocellularità del midollo osseo, ed eventi avversi renali e gastrointestinali con tigeciclina ad esposizioni 8 volte e 10 volte la dose giornaliera umana basata sull'AUC in ratti e in cani, rispettivamente. Queste alterazioni si sono mostrate reversibili dopo due settimane di trattamento.

Un cambiamento non reversibile di colore delle ossa è stato osservato nei ratti dopo due settimane di trattamento.

I risultati di studi sugli animali indicano che tigeciclina attraversa la placenta e si ritrova nei tessuti fetali. In studi di tossicità riproduttiva, con tigeciclina sono stati osservati un peso fetale diminuito nei ratti e nei conigli (con associati ritardi di ossificazione) e perdita del feto nei conigli. Tigeciclina non è risultata teratogenica nei ratti o nei conigli. Tigeciclina non ha evidenziato nei ratti effetti sulla fertilità e sull'accoppiamento dopo somministrazione fino 4,7 volte la dose giornaliera umana basata sull'AUC. Nelle femmine dei ratti non ci sono stati effetti correlati sulle ovaie o sul ciclo mestruale dopo somministrazione fino 4,7 volte la dose giornaliera umana basata sull'AUC.

I risultati di studi sugli animali in cui è stata utilizzata tigeciclina marcata con <sup>14</sup>C indicano che tigeciclina è escreta rapidamente attraverso il latte dei ratti allattanti. In linea con la limitata biodisponibilità orale di tigeciclina, vi è poca o nessuna esposizione sistemica a tigeciclina nei cuccioli che vengono allattati come risultato dell'esposizione tramite il latte materno.

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine negli animali per valutare il potenziale carcinogenico di tigeciclina, ma studi a breve termine di genotossicità con tigeciclina sono risultati negativi.

Negli studi su animali la somministrazione di tigeciclina per bolo endovenoso è stata associata ad una risposta istaminica. Questi effetti sono stati osservati per esposizioni 14 volte e 3 volte superiori la dose giornaliera umana basata sull'AUC in ratti e in cani, rispettivamente. Non è stata osservata evidenza di fotosensibilità nei ratti in seguito alla somministrazione di tigeciclina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trealosio

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

I seguenti principi attivi non devono essere somministrati contemporaneamente attraverso lo stesso sito Y della tigeciclina: amfotericina B, complesso lipidico amfotericina B, diazepam, esomeprazolo, omeprazolo e soluzioni endovenose che potrebbero provocare un aumento del pH superiore a 7.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.



### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Una volta ricostituita e diluita in una sacca o in un altro contenitore idoneo per l'infusione (es. un flacone di vetro), tige ciclina deve essere usata immediatamente .

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro chiaro di Tipo I da 10 ml con tappo grigio bromobutile da 20 mm e capsula di chiusura a sigillo in alluminio / plastica.[Nome di fantasia]. Tige ciclina Tecnigen è distribuito in confezioni da 10 flaconcini.

### **6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione**

La polvere deve essere ricostituita con 5,3 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per infusione, o di soluzione di destrosio 50 mg/ml (5 %) per infusione o di soluzione di Ringer lattato per infusione per ottenere una concentrazione di 10 mg/ml di tige ciclina. Il flaconcino deve essere agitato lentamente sino a quando il prodotto non è solubilizzato. In seguito, 5 ml della soluzione ricostituita devono essere immediatamente prelevati dal flaconcino ed aggiunti ad una sacca per infusione endovenosa da 100 ml o in un altro contenitore idoneo per l'infusione (es. un flacone di vetro).

Per una dose da 100 mg, ricostituire utilizzando due flaconcini in una sacca per infusione endovenosa da 100 ml o in altro contenitore idoneo per l'infusione (es. un flacone di vetro). (Nota: il flaconcino contiene un eccesso del 6 %. Pertanto 5 ml della soluzione ricostituita sono equivalenti a 50 mg del principio attivo).

La soluzione ricostituita deve essere di colore dal giallo all'arancio; se così non fosse la soluzione deve essere eliminata. Prima della somministrazione i prodotti parenterali devono essere ispezionati visivamente per la presenza di materiale corpuscolare e alterazione del colore (es. verde o nero).

Tige ciclina deve essere somministrata per via endovenosa attraverso una linea dedicata o attraverso un deflussore a Y. Se la stessa linea endovenosa è utilizzata per infusioni sequenziali di diversi principi attivi, la linea deve essere lavata prima e dopo l'infusione di tige ciclina, o con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per infusione o con una soluzione di destrosio 50 mg/ml (5 %) per infusione. L'iniezione attraverso questa linea comune deve essere eseguita con una soluzione per infusione compatibile con tige ciclina e con l'eventuale altro farmaco (vedere paragrafo 6.2).

Questo medicinale è solo per somministrazione singola; il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Le soluzioni endovenose compatibili comprendono: soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %), soluzione per infusione di destrosio 50 mg/ml (5 %) e soluzione per infusione di Ringer Lattato.

Quando somministrata tramite un deflussore a Y, la compatibilità di tige ciclina diluita in una soluzione di cloruro di sodio 0,9% per infusione, è stata dimostrata per i seguenti farmaci o diluenti: dobutamina, dopamina HCl, gentamicina, Ringer lattato, metoclopramide, norepinefrina, piperacillina / tazobactam (formulazione EDTA) , cloruro di potassio, propofol e tobramicina.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TECNIGEN S.r.l.  
Via Galileo Galilei, 40  
20092 Cinisello Balsamo (MI)

**8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

047864018 - "50 mg polvere per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 10 ml

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco