

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tigeciclina Accord 50 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Tigeciclina Accord de 5 ml contiene 50 mg de tigeciclina. Después de la reconstitución, 1 ml contiene 10 mg de tigeciclina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión (polvo para perfusión).

Polvo o polvo compacto de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tigeciclina Accord está indicado en adultos y en niños a partir de ocho años de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver las secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc), excluyendo infecciones de pie diabético (ver sección 4.4).
- Infecciones complicadas intra-abdominales (IIAc).

Tigeciclina Accord se debe utilizar sólo en aquellas situaciones en las que otros antibióticos alternativos no son adecuados (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1)

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada consiste en una dosis inicial de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días.

Niños y adolescentes (de 8 a 17 años de edad)

Niños de 8 a <12 años de edad: 1,2 mg/kg de tigeciclina por vía intravenosa cada 12 horas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días.

Adolescentes de 12 a <18 años de edad: 50 mg de tigeciclina cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días.

La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad, el sitio de la infección y la respuesta clínica del paciente.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child Pugh A y Child Pugh B).

En pacientes (incluidos pacientes pediátricos) con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina se debe reducir en un 50 %. La dosis para adultos se debe reducir a 25 mg cada 12 horas, administrados tras la dosis inicial de 100 mg. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) se deben tratar con precaución, vigilando su respuesta al tratamiento (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tigeciclina Accord en niños menores de 8 años. No se dispone de datos. Tigeciclina Accord no se debe utilizar en niños menores de 8 años ya que puede producir decoloración en la dentadura (ver las secciones 4.4 y 5.1)

Forma de administración

Tigeciclina se debe administrar únicamente mediante perfusión intravenosa durante 30-60 minutos (ver las secciones 4.4 y 6.6). En el caso de los pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración (ver sección 4.4).

Para las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Los pacientes con hipersensibilidad a antibióticos del tipo de las tetraciclinas pueden presentar hipersensibilidad a la tigeciclina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En los estudios clínicos en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc), infecciones intra-abdominales complicadas (IIAc), infecciones de pie diabético, neumonía nosocomial y estudios en infecciones causadas por patógenos resistentes, se ha observado una tasa de mortalidad numéricamente mayor entre los pacientes en tratamiento con tigeciclina comparado con el tratamiento comparador. Se desconoce la causa de estos hallazgos, pero no se puede descartar una menor eficacia y seguridad que la de los comparadores de los estudios.

Sobreinfección

En los estudios clínicos en pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas (IIAc) los problemas de cicatrización de la herida quirúrgica se han asociado con sobreinfecciones. Los pacientes que desarrollen problemas de cicatrización deben ser monitorizados para la detección de sobreinfecciones (ver sección 4.8).

Los pacientes que desarrollan sobreinfecciones, en especial neumonía nosocomial, parecen estar asociados con peores resultados. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por si desarrollan signos de sobreinfección. Si tras el inicio del tratamiento con tigeciclina se identifica un foco de infección distinto de infecciones complicadas de piel (IPTBc) o IIAc, se debe considerar instaurar un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado eficacia en el tratamiento del tipo específico de infección presente.

Anafilaxia

Tras el uso de la tigeciclina se han notificado reacciones anafilácticas/anafilactoides potencialmente letales (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Fallo hepático

En pacientes tratados con tigeciclina, se han registrado casos aislados de disfunción hepática e insuficiencia hepática clínicamente significativos, incluyendo casos fatales. Algunos de estos pacientes padecían enfermedades subyacentes concurrentes y/o estaban recibiendo medicación concomitante.

Antibióticos de la clase de las tetraciclinas

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. La tigeciclina puede producir reacciones adversas similares a las causadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Tales reacciones pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis, y acción anti-anabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia (ver sección 4.8).

Pancreatitis

Se han notificado casos (frecuencia: poco frecuentes) de pancreatitis aguda, asociados al tratamiento con tigeciclina que pueden ser graves (ver sección 4.8). Se debe considerar el diagnóstico de pancreatitis aguda en aquellos pacientes que usen tigeciclina y muestren síntomas clínicos, signos o alteraciones en las pruebas de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. La mayoría de los casos notificados se desarrollan tras, al menos, una semana de tratamiento. Se han notificado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos a la pancreatitis. Normalmente los pacientes mejoran tras la interrupción del tratamiento con tigeciclina. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con tigeciclina en los casos en los que se sospeche que se ha desarrollado pancreatitis.

Coagulopatía

La tigeciclina puede prolongar tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Además, se ha notificado hipofibrinogenemia con el uso de la tigeciclina. Por lo tanto, los parámetros de coagulación de la sangre, como el TP u otras pruebas de coagulación adecuadas, incluido el fibrinógeno en sangre, se deben vigilar antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y de manera regular durante el tratamiento. Se recomienda atención especial en pacientes gravemente enfermos y en pacientes que también usan anticoagulantes (ver sección 4.5).

Enfermedades subyacentes

La experiencia sobre el uso de la tigeciclina en el tratamiento de infecciones en pacientes con enfermedades subyacentes graves es limitada.

En los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de IPTBc, el tipo de infección más común entre los pacientes tratados con tigeciclina fue la celulitis (58,6 %), seguida por los abscesos mayores (24,9%). No se incluyeron pacientes con enfermedad subyacente grave, tales como pacientes inmunodeprimidos, pacientes con infecciones de úlceras de decúbito o pacientes con infecciones que requieren más de 14 días de tratamiento (por ejemplo, fascitis necrotizante). Así mismo, se incluyó un número limitado de pacientes con factores co-mórbidos tales como diabetes (25,8%), enfermedad vascular periférica (10,4%), abuso de sustancias por vía intravenosa (4,0%) e infección por VIH (1,2%). Se dispone también de una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteriemia concurrente (3,4%). Por consiguiente, se aconseja tener precaución cuando dichos pacientes sean tratados. Los resultados obtenidos en un ensayo realizado en pacientes con infección de pie diabético mostraron que tigeciclina era menos eficaz que el comparador por lo que no se recomienda el uso de tigeciclina en estos pacientes (ver sección 4.1).

En los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de IIAc, el tipo de infección más común entre los pacientes tratados con tigeciclina fue apendicitis complicada (50,3%). Otros diagnósticos menos frecuentes fueron colecistitis complicada (9,6%), perforación del intestino (9,6%), absceso intra-abdominal (8,7%) y perforación de úlcera gástrica o duodenal (8,3%), peritonitis (6,2%) y diverticulitis complicada (6,0%). De estos pacientes, un 77,8% presentó peritonitis aparente en la exploración quirúrgica. Así mismo, el número de pacientes con enfermedad subyacente grave, tales como pacientes inmunodeprimidos, pacientes con puntuación > 15 en la escala APACHE II (3,3%), o con abscesos intra-abdominales múltiples quirúrgicamente confirmados (11,4%) fue limitado. Existe también una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteriemia concurrente (5,6%). Por tanto, debe tenerse precaución cuando dichos pacientes sean tratados.

Se debe considerar la utilización de tigeciclina en combinación con otro agente antibacteriano siempre que se vaya a tratar a pacientes gravemente enfermos con IIAc secundarias a una perforación intestinal clínicamente aparente o a pacientes con sepsis incipiente o con shock séptico (ver sección 4.8).

El efecto de la colestasis sobre la farmacocinética de tigeciclina no ha sido debidamente establecido. Dado que la excreción biliar supone aproximadamente el 50 % de la excreción total de tigeciclina, los pacientes que presentan colestasis deben ser cuidadosamente monitorizados.

Con casi todos los agentes antibacterianos se han observado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede oscilar de leve a amenazante para la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier agente antibacteriano (ver sección 4.8).

La administración de tigeciclina puede dar lugar a la proliferación de microorganismos que no son sensibles a la misma (incluyendo hongos), causantes de sobreinfecciones. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante la terapia y si ocurriera una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas (ver sección 4.8).

Los resultados de estudios realizados en ratas con tigeciclina han demostrado cambios en la coloración del hueso. La tigeciclina puede asociarse a una coloración permanente de los dientes en humanos, si se utiliza durante el desarrollo de la dentición (ver sección 4.8).

Población pediátrica

La experiencia clínica en el uso de la tigeciclina para el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos de 8 años o más, es muy limitada (ver las secciones 4.8 y 5.1). Por este motivo, el uso en niños se debe limitar a aquellas situaciones clínicas en las que no se disponga de un tratamiento antibacteriano alternativo.

Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas muy frecuentes en niños y adolescentes (ver sección 4.8). Se debe prestar atención a la posible aparición de deshidratación. En el caso de los pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración.

El dolor abdominal es una reacción adversa tan frecuente en niños como en adultos. Puede ser un síntoma de pancreatitis. Si desarrolla pancreatitis, el tratamiento con tigeciclina se debe interrumpir.

Antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y de forma periódica durante éste, es preciso realizar pruebas de la función hepática, así como monitorizar los parámetros de coagulación y hematológicos, así como los niveles de amilasa y lipasa.

Tigeciclina Accord no debe utilizarse en niños menores de 8 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad y a que la tigeciclina puede producir decoloración permanente de la dentadura (ver la sección 4.8).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 5 ml de solución. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio de que este medicamento está esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

La administración concomitante de tigeciclina y warfarina (25 mg como dosis única) en individuos sanos dio lugar a una disminución del aclaramiento del 40% y del 23% de R-warfarina y de S-warfarina, y a un aumento del AUC del 68% y del 29%, respectivamente. El mecanismo de esta interacción no ha sido todavía dilucidado. Los datos disponibles no sugieren que esta interacción pueda dar lugar a cambios significativos del INR. Sin embargo, puesto que la tigeciclina puede prolongar tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), cuando se administre tigeciclina junto con anticoagulantes se deben monitorizar estrechamente los tests relevantes de la coagulación (ver sección 4.4). La warfarina no afectó al perfil farmacocinético de la tigeciclina.

La tigeciclina no se metaboliza ampliamente. Por consiguiente, no se espera que el aclaramiento de tigeciclina se vea afectado por las sustancias activas que inhiben o inducen la actividad de las isoformas del CYP450. *In vitro*, la tigeciclina no es ni un inhibidor competitivo ni un inhibidor irreversible de las enzimas del CYP450 (ver sección 5.2).

La administración de tigeciclina a la dosis recomendada en adultos sanos no modificó la absorción ni en velocidad ni en magnitud, ni el aclaramiento de digoxina (0,5 mg seguidos por 0,25 mg diarios). La digoxina no afectó al perfil farmacocinético de tigeciclina. Por tanto, no es necesario un ajuste de la dosis cuando se administra tigeciclina con digoxina.

El uso concomitante de antibióticos con anticonceptivos orales puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

El uso concomitante de tigeciclina con los inhibidores de la calcineurina, tales como tacrolimus o ciclosporina, puede conducir a un aumento de las concentraciones mínimas en suero de los inhibidores de la calcineurina. Por lo tanto, se deben monitorizar las concentraciones séricas del inhibidor de la calcineurina durante el tratamiento con tigeciclina para evitar la toxicidad del medicamento.

Basados en un estudio *in vitro* tigeciclina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). La administración de inhibidores de la P-gp (p.ej. ketoconazol o ciclosporina) o inductores de la P-gp (p.ej. rifampicina) pueden afectar a la farmacocinética de tigeciclina (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o son escasos, relativos al uso de tigeciclina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Al igual que en el caso de las demás tetraciclinas, la tigeciclina puede inducir defectos permanentes en la dentadura (coloración y daños en el esmalte) y un retraso de la osificación de fetos expuestos en el útero durante la última mitad de la gestación, así como de niños menores de ocho años de edad, debido a su distribución a tejidos con un recambio alto de calcio y a la formación de complejos quelantes de calcio (ver sección 4.4). Tigeciclina no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con tigeciclina.

Lactancia

Se desconoce si tigeciclina o sus metabolitos se excretan por la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que la tigeciclina/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con tigeciclina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de tigeciclina sobre la fertilidad en humanos. Los estudios preclínicos realizados con tigeciclina en ratas no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad o el rendimiento reproductivo. En ratas hembra no se produjeron efectos relacionados con el medicamento en los ovarios o en los periodos de celo, a niveles de exposición de hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el AUC (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La tigeciclina puede producir mareos y estos pueden tener un efecto sobre la conducción y la utilización de máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El número total de pacientes con IPTBc y IIAc tratados con tigeciclina en ensayos clínicos de fase 3 y 4 fue de 2.393.

Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron una vez iniciado el tratamiento y relacionadas con el medicamento fueron náuseas (21%) y vómitos (13%). Dichas reacciones fueron reversibles, sucedieron de forma temprana (entre los días 1-2 del tratamiento), y fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con tigeciclina, se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		sepsis/shock séptico, neumonía, abscesos, infecciones			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), prolongación del tiempo de protrombina (TP)	trombocitopenia, aumento del INR (cociente internacional normalizado)	hipofibrinogenemia	

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico					reacciones anafilácticas/anafilactoides* (ver las secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipoglucemia, hipoproteinemia			
Trastornos del sistema nervioso		mareo			
Trastornos vasculares		flebitis	tromboflebitis		
Trastornos gastrointestinales	nauseas, vómitos, diarrea	dolor abdominal, dispepsia, anorexia	pancreatitis aguda (ver sección 4.4)		
Trastornos hepatobiliares		aumento en suero de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanina aminotransferasa (ALT), hiperbilirrubinemia	ictericia, daño hepático, generalmente colestásico		fallo hepático* (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, erupción cutánea			reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		problemas de cicatrización, reacción en el lugar de la inyección, cefalea	inflamación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección y flebitis en el lugar de la inyección		
Exploraciones complementarias		aumento de amilasa en suero, aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN)			
*Reacción adversa identificada post-comercialización					

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Efectos de clase de los antibióticos

Se han observado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede oscilar de leve a potencialmente letal (ver sección 4.4).

Proliferación de microorganismos no sensibles, incluidos hongos (ver sección 4.4).

Efecto de clase de las tetraciclinas

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Las reacciones adversas causadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis, y acción anti-anabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia (ver sección 4.4).

La tigeciclina puede asociarse a una coloración permanente de los dientes en humanos, si se utiliza durante el desarrollo de la dentición (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos con IPTBc y IIAC de fase 3 y 4, las reacciones adversas graves relacionadas con infecciones se notificaron con mayor frecuencia entre los sujetos tratados con tigeciclina (7,1 %) que entre los tratados con fármacos comparadores (5,3 %). Se observó una diferencia significativa en la incidencia de sepsis/shock séptico en el grupo de tigeciclina (2,2 %) frente al grupo comparador (1,1 %).

La frecuencia de alteraciones de AST y de ALT durante el período post-tratamiento fue mayor entre los pacientes tratados con tigeciclina que entre los pacientes tratados con fármaco comparador. En estos últimos, las alteraciones ocurrieron más a menudo durante el tratamiento.

En todos los ensayos clínicos de fase 3 y 4 realizados en IPTBc y IIAC, se produjeron un 2,4 % de muertes (54/2216) entre los pacientes que recibieron tigeciclina y un 1,7 % (37/2206) en los pacientes que recibieron tratamiento con comparadores activos.

Población pediátrica

Los datos de seguridad disponibles a partir de dos estudios farmacocinéticos son muy escasos (ver sección 5.2). No se observó ningún evento nuevo o inesperado relacionado con la seguridad de tigeciclina en estos estudios.

En el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis únicas ascendentes, se evaluó la seguridad de la tigeciclina en 25 niños de edades comprendidas entre 8 y 16 años que se habían recuperado recientemente de una infección. El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 25 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos.

La seguridad de la tigeciclina también se evaluó en el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis múltiples ascendentes en el que participaron 58 niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con IPTBc (n=15), IIAC (n=24) o neumonía adquirida en la comunidad (n=19). El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 58 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos, con excepción de las náuseas (48,3 %), vómitos (46,6 %) y aumento de la lipasa en suero (6,9 %), que se notificaron con mayor frecuencia en niños que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay información específica disponible para el tratamiento de la sobredosis con tigeciclina. La administración intravenosa de una dosis única de 300 mg de tigeciclina, durante 60 minutos, en voluntarios sanos, dio lugar a aumento de náuseas y vómitos. Tigeciclina no se elimina en cantidades significativas por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, tetraciclinas, código ATC: J01AA12.

Mecanismo de acción

Tigeciclina, un antibiótico del grupo de las gliciliclinas, actúa inhibiendo la traducción de proteínas en las bacterias uniéndose a la subunidad ribosomal 30S y bloqueando la entrada de moléculas aminoacil ARNt al sitio A del ribosoma, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas.

De forma general, la tigeciclina se considera un agente bacteriostático. Con un valor 4 veces superior a la CMI (concentración mínima inhibitoria), la tigeciclina produjo una reducción logarítmica de 2 en el recuento de colonias de *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Mecanismos de resistencia

La tigeciclina no se ve afectada por los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas. La tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas: la protección ribosomal y las bombas de flujo. Se ha observado resistencia cruzada entre la tigeciclina y aislamientos de *Enterobacteriales* resistentes a la minociclina debido a bombas de flujo de multirresistencia. Debido a su mecanismo de acción, no es de esperar que tigeciclina presente resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos.

La tigeciclina es vulnerable a las bombas de flujo multifármacos codificadas cromosómicamente de *Proteae* y de *Pseudomonas aeruginosa*. Los microorganismos de la familia *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp., y *Morganella* spp.) son generalmente menos sensibles a tigeciclina que otras *Enterobacteriales*. La disminución de la sensibilidad en ambos grupos se ha atribuido a la sobreexpresión de la bomba de flujo multifármacos no específica AcrAB. Se ha notificado sensibilidad reducida en *Acinetobacter baumannii*, atribuida a la sobreexpresión de la bomba de eflujo AdeABC.

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos

En estudios *in vitro*, rara vez se observó antagonismo entre la tigeciclina y otras clases de antibióticos de uso común.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el Comité Antibiogramas (EUCAST) para tigeciclina y se enumeran aquí: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

La evidencia clínica de eficacia de tigeciclina frente a anaerobios procede de infecciones polimicrobianas intra-abdominales, sin que se haya podido establecer una correlación entre los valores de CMI, los datos PK/PD y los resultados clínicos. Por consiguiente, no se proporciona un punto de corte de sensibilidad. Debe resaltarse que la distribución de la CMI para los microorganismos de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium* es amplia y puede incluir valores superiores a 2 mg/L de tigeciclina.

Se dispone de una evidencia limitada sobre la eficacia clínica de tigeciclina frente a enterococos. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados se ha observado que las infecciones polimicrobianas intra-abdominales responden al tratamiento con tigeciclina.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, y sería deseable tener información local sobre la resistencia existente, particularmente cuando se trata de infecciones graves. Si fuese necesario y, en particular, si la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente, en al menos algunos tipos de infecciones, es cuestionable, debería considerarse la necesidad de asesoramiento por un experto.

Patógenos
Especies sensibles frecuentemente
<u>Aerobios grampositivos</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> * (incluye <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> y <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> grupo viridans <u>Aerobios gramnegativos</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Anaerobios</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp. † <i>Prevotella</i> spp.
Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Aerobios gramnegativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaerobios</u> Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> †
Organismos intrínsecamente resistentes
<u>Aerobios gramnegativos</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Especies para las cuales se considera que la actividad frente a las mismas se ha demostrado satisfactoriamente en ensayos clínicos.

† Ver más arriba sección 5.1, *Puntos de corte*.

Electrofisiología cardíaca

En un exhaustivo estudio sobre el intervalo QTc, aleatorizado, con cuatro grupos cruzados, controlado con placebo y con fármaco comparativo, en el que participaron 46 voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos en el intervalo QTc con una dosis única intravenosa de 50 mg o 200 mg de tigeciclina.

Población pediátrica

En el marco de un estudio abierto con dosis múltiples ascendentes, se les administró tigeciclina (0,75, 1 o 1,25 mg/kg) a 39 niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con IIAC o IPTBc. Todos los pacientes recibieron tigeciclina por vía intravenosa durante un periodo mínimo de 3 días consecutivos y hasta un máximo de 14 días consecutivos, con la opción de cambiar a un tratamiento antibiótico oral en el día 4 o después.

La curación clínica se evaluó entre 10 y 21 días tras la administración de la última dosis del tratamiento. En la tabla siguiente se resumen los resultados de la respuesta clínica de la población de análisis por intención de tratar modificada (ITTm).

Curación clínica, población ITTm			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicación	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
IIAc	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
IPTBc	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)

Los datos de eficacia enumerados deben interpretarse con cautela, puesto que en este estudio se permitió la administración concomitante de antibióticos. Asimismo, también es preciso tener en consideración el reducido número de pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tigeciclina se administra de forma intravenosa y por lo tanto presenta un 100 % de biodisponibilidad.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de tigeciclina es aproximadamente de entre un 71 % y un 89 %, a las concentraciones observadas en los ensayos clínicos (0,1 a 1,0 µg/ml). Estudios farmacocinéticos en animales y en humanos han demostrado que la tigeciclina se distribuye ampliamente a los tejidos.

En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de ¹⁴C-tigeciclina, la radioactividad se distribuyó a la mayoría de los tejidos siendo la exposición más elevada en la médula ósea, glándulas salivales, glándula tiroidea, bazo y riñón. En seres humanos, el promedio del volumen de distribución de tigeciclina en estado estacionario es de 500 a 700 l (de 7 a 9 l/kg), lo que indica que tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos.

No se dispone de datos sobre si la tigeciclina atraviesa la barrera hematoencefálica en seres humanos. En estudios de farmacología clínica en los que se utilizó la pauta de 100 mg de tigeciclina seguidos de 50 mg cada 12 horas se obtuvo una C_{max} sérica en estado estacionario de 866±233 ng/ml cuando tigeciclina se administró mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos y de 634±97 ng/ml cuando se administró mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos. La AUC_{0-12h} en estado estacionario fue de 2349±850 ng•h/ml.

Biotransformación

Se estima que, en promedio, menos de un 20 % de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. En voluntarios sanos varones, tras la administración de ^{14}C -tigeciclina, se observó que la tigeciclina inalterada fue el primer material marcado con ^{14}C recuperado en orina y en heces. No obstante, un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina se encontraban también presentes.

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por las siguientes 6 isoformas del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4. Además, la tigeciclina no mostró NADPH-dependencia en la inhibición de CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 Y CYP3A, lo que sugiere que no produce una inhibición de las mencionadas enzimas mediante su unión al sitio activo de las mismas.

Eliminación

La recuperación de la radiactividad total en heces y orina después de la administración de ^{14}C -tigeciclina indica que el 59 % de la dosis es eliminada por excreción biliar/fecal, y el 33 % se excreta por orina. Globalmente, la ruta primaria de eliminación de tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada. La glucuronidación y la excreción renal de tigeciclina inalterada son rutas secundarias.

El aclaramiento total de tigeciclina tras una perfusión intravenosa es de 24 l/h. El aclaramiento renal es aproximadamente el 13 % del aclaramiento total. La tigeciclina muestra una eliminación poliexponencial en el suero con una semivida de eliminación terminal media de 42 horas tras dosis múltiples, aunque existe una alta variabilidad interindividual.

Estudios *in vitro* que utilizan células Caco-2 indican que tigeciclina no inhibe el flujo de digoxina, lo que sugiere que tigeciclina no es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp). Esta información *in vitro* es coherente con la falta de efecto de tigeciclina en el aclaramiento de digoxina observado en el estudio *in vivo* de la interacción de medicamentos descrito arriba (ver sección 4.5).

La tigeciclina es un sustrato de la P-gp, basado en un estudio *in vitro* que utiliza una línea celular con la glicoproteína P (P-gp) sobre expresada. Se desconoce la posible aportación del transporte mediado por la P-gp en el comportamiento de tigeciclina *in vivo*. La administración concomitante de inhibidores de P-gp (p.ej. ketoconazol o ciclosporina) o inductores de P-gp (p.ej. rifampicina) pueden afectar a la farmacocinética de tigeciclina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se vio alterada en pacientes con insuficiencia hepática leve. Sin embargo, el aclaramiento sistémico de tigeciclina se redujo entre un 25 % y un 55% y la semivida de tigeciclina se prolongó entre un 23 % y un 43% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh B y C) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se vio alterada en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, n=6). En caso de insuficiencia renal grave, el AUC fue un 30 % más elevado que en sujetos con una función renal normal (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre sujetos sanos de edad avanzada y sujetos más jóvenes (ver sección 4.2).

Población pediátrica

La farmacocinética de tigeciclina se ha investigado en dos estudios. El primer estudio incluyó niños de edades entre 8 - 16 años (n=24) que recibieron dosis únicas de tigeciclina (0,5, 1, o 2 mg/kg, hasta una dosis máxima de 50 mg, 100 mg y 150 mg, respectivamente) administradas por vía intravenosa

durante 30 minutos. El segundo estudio se realizó en niños de edades entre 8 y 11 años que recibieron dosis múltiples de tigeciclina (0,75, 1, o 1,25 mg/kg hasta una dosis máxima de 50 mg) administradas por vía intravenosa durante 30 minutos cada 12 horas. En estos estudios no se administraron dosis de carga. Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la tabla que aparece a continuación:

Dosis normalizada a 1 mg/kg Media $\pm$ DS de Tigeciclina C _{max} y AUC en niños			
Edad (años)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Dosis única			
8 - 11	8	3881 $\pm$ 6637	4034 $\pm$ 2874
12 - 16	16	8508 $\pm$ 11433	7026 $\pm$ 4088
Dosis múltiple			
8 - 11	42	1911 $\pm$ 3032	2404 $\pm$ 1000
*Dosis única AUC _{0-∞} y dosis múltiple AUC ₀₋₁₂			

El AUC₀₋₁₂ objetivo en adultos tras las dosis recomendadas de 100 mg de carga y 50 mg cada 12 horas fue aproximadamente 2500 ng•h/ml

El análisis farmacocinético de la población de ambos estudios identificó el peso corporal, como una covariable que afecta al aclaramiento de la tigeciclina en niños de 8 años de edad y mayores. Por tanto, es probable que una pauta posológica de 1,2 mg/kg de tigeciclina cada 12 horas (hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas) para niños de 8 a <12 años de edad y de 50 mg cada 12 horas para adolescentes de 12 a <18 años de edad, produzca exposiciones comparables a las observadas en adultos con la pauta aprobada.

En estos estudios, en algunos niños se observaron valores de C_{max} superiores a los de los adultos. Por consiguiente, se debe prestar atención a la velocidad de perfusión de la tigeciclina en niños y adolescentes.

Sexo

No hubo diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de tigeciclina entre hombres y mujeres. Se estima que el AUC es un 20 % más elevado en mujeres que en hombres.

Raza

No hubo diferencias en el aclaramiento de tigeciclina a causa de la raza.

Peso

No se apreciaron diferencias significativas en el aclaramiento, en el aclaramiento normalizado por el peso, ni en el AUC entre pacientes con diversos pesos corporales, incluyendo aquellos con un peso $\geq$ 125 Kg. El AUC fue un 24 % más bajo en pacientes con un peso $\geq$ 125 Kg. No existen datos disponibles en cuanto a pacientes con un peso igual o superior a 140 Kg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas de tigeciclina en ratas y perros, se ha observado depleción/atrofia linfóide de los nódulos linfáticos, bazo y timo, disminución de eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, en asociación con hipocelularidad de la médula ósea, así como efectos adversos renales y gastrointestinales en exposiciones entre 8 y 10 veces la dosis diaria para seres humanos, basadas respectivamente en el AUC de ratas y perros. Estas alteraciones fueron reversibles después de dos semanas de tratamiento.

Se observó una alteración de la coloración ósea irreversible en ratas después de dos semanas de tratamiento.

Los resultados de estudios en animales indican que la tigeciclina atraviesa la placenta y se localiza en los tejidos fetales. En estudios de toxicidad sobre la reproducción, se ha observado una disminución del peso fetal en ratas y conejos (asociada con un retraso de la osificación) tratados con tigeciclina. Tigeciclina no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos. Tigeciclina no tuvo ningún efecto sobre el

apareamiento ni la fertilidad en ratas a niveles de exposición de hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el AUC. En ratas hembra no se produjeron efectos relacionados con el medicamento en los ovarios o en los periodos de celo a niveles de exposición de hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el AUC.

Los resultados de los estudios en animales que utilizan tigeciclina marcada con ^{14}C indican que la tigeciclina se excreta ampliamente en la leche de ratas en periodo de lactancia. Debido a que la biodisponibilidad oral de tigeciclina es limitada, la exposición sistémica a tigeciclina en neonatos como resultado de la lactancia materna es ínfima o inexistente.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de tigeciclina, pero los estudios a corto plazo de genotoxicidad de tigeciclina fueron negativos.

En los estudios en animales, la administración intravenosa en bolo de tigeciclina se ha asociado a una liberación de histamina. Estos efectos fueron observados en exposiciones de 14 y 3 veces la dosis diaria del ser humano, basadas en el AUC de ratas y perros respectivamente.

No se observó ninguna evidencia de fotosensibilidad en ratas después de la administración de tigeciclina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Maltosa monohidratada

Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Las sustancias activas siguientes no deben ser administradas simultáneamente a través de la misma vía en Y que la tigeciclina: anfotericina B, complejo lipídico de anfotericina B, diazepam, esomeprazol, omeprazol y soluciones intravenosas que puedan dar lugar a un aumento del pH por encima de 7.

Este medicamento no debe mezclarse con ninguna otra medicación, salvo la que se especifica en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Solución reconstituida: La estabilidad química y física hasta su utilización se ha demostrado durante 6 horas a 20-25° C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento hasta su utilización antes del uso son responsabilidad del usuario y no serán superiores a los tiempos indicados anteriormente para la estabilidad química y física hasta su utilización.

Solución diluida: La estabilidad química y física hasta su utilización se ha demostrado durante 24 horas a 20-25° C y 49 horas a 2-8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento hasta su utilización antes del uso son responsabilidad del usuario y no serán superiores a los tiempos indicados anteriormente para la estabilidad química y física hasta su utilización.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio claro de tipo I de 10 ml provistos de tapón gris de goma butílica y sello de presión de aluminio. Tamaño de envase de uno o diez viales.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo se debe reconstituir con 5,3 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), con solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5 %), o con solución inyectable de Ringer Lactato para conseguir una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina. El vial debe ser agitado suavemente hasta que se disuelva el medicamento. A continuación, se deben retirar inmediatamente del vial 5 ml de la solución reconstituida y añadirlos a una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml o a otro envase de perfusión adecuado (p.ej. frasco de vidrio).

Para obtener una dosis de 100 mg, se deben reconstituir dos viales en una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml u otro envase para perfusión apropiado (p.ej. frasco de vidrio). Nota: El vial contiene un exceso de dosis del 6%. Así, 5 ml de la solución reconstituida son equivalentes a 50 mg de la sustancia activa.

La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja; si no lo fuera, la solución debe ser desechada. Los productos parenterales se deben examinar visualmente para verificar la existencia de partículas en suspensión o de cambios en la coloración de las partículas (p.ej. verde o negro) antes de la administración.

La tigeciclina se debe administrar por vía intravenosa a través de una vía específica o mediante una vía en Y. Si la misma vía intravenosa se utiliza para la perfusión secuencial de otras sustancias activas, la vía se debe limpiar, antes y después de la perfusión de tigeciclina, con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para inyección o con una solución de dextrosa 50 mg/ml (5 %) para inyección. La inyección se debe efectuar con una solución de perfusión compatible con tigeciclina y cualquier otro medicamento(s) a través de esta línea común (ver sección 6.2.)

Este medicamento sólo debe utilizarse para la administración de una única dosis; cualquier medicamento o resto de material no utilizado debe ser desechado de acuerdo con la normativa local.

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) y solución inyectable de Ringer Lactato.

Cuando la administración se realiza a través de una vía en Y, la compatibilidad de tigeciclina, diluido en cloruro de sodio para inyección al 0,9 %, se ha verificado con los siguientes fármacos o diluyentes: amikacina, dobutamina, dopamina HCl, gentamicina, haloperidol, Ringer lactato, lidocaína HCl, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina / tazobactam (formulación de EDTA), cloruro potásico, propofol, ranitidina HCl, teofilina y tobramicina.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 de abril de 2020

Fecha de la última renovación: 25 de noviembre de 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Grecia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tigeciclina Accord 50 mg polvo para solución para perfusión EFG
tigeciclina

2. PRINCIPIO ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 mg de tigeciclina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cada vial contiene maltosa monohidratada. El pH se ajusta con ácido clorhídrico y si es necesario, con hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión.

1 vial

10 viales.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Antes de utilizar, leer el prospecto para conocer las instrucciones de reconstitución y de dilución del medicamento.

Para administración por vía intravenosa una vez reconstituido y diluido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/19/1394/001 (10 viales)
EU/1/19/1394/002 (1 vial)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tigeciclina Accord 50 mg polvo para perfusión EFG
tigeciclina

Uso intravenoso

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Tigeciclina Accord 50 mg polvo para solución para perfusión EFG tigeciclina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted o para su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tigeciclina Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tigeciclina Accord
3. Cómo usar Tigeciclina Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tigeciclina Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tigeciclina Accord y para qué se utiliza

Tigeciclina Accord es un antibiótico del grupo de las glicilciclinas que actúa bloqueando el crecimiento de la bacteria que causa la infección.

Su médico le ha recetado Tigeciclina Accord porque usted o su hijo tiene al menos 8 años de edad y padece alguno de los siguientes tipos de infecciones graves:

- Infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos (el tejido que está debajo de la piel), exceptuando las infecciones de pie diabético.
- Infecciones complicadas intra-abdominales.

Tigeciclina Accord sólo se utiliza cuando el médico considera que otros antibióticos alternativos no son adecuados.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tigeciclina Accord

No use Tigeciclina Accord

- Si es usted alérgico a la tigeciclina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si usted es alérgico a los antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p.ej. minociclina, doxiciclina, etc.), podría ser alérgico a la tigeciclina.

Advertencias y precauciones

Informe inmediatamente a su médico o enfermero antes de tomar Tigeciclina Accord:

- Si tiene una escasa o lenta cicatrización de las heridas.
- Si padece diarrea antes de tomar Tigeciclina Accord. Si usted presentase diarrea durante el tratamiento o después del mismo, informe a su médico inmediatamente. No tome ningún medicamento para el tratamiento de la diarrea sin consultar primero con su médico.
- Si tiene o ha tenido algún efecto adverso debido a la utilización de antibióticos que pertenecen al grupo de las tetraciclinas (p.ej. sensibilidad de la piel a la luz solar, manchado de los dientes

en desarrollo, inflamación del páncreas y alteración de ciertas pruebas de laboratorio destinadas a medir si su sangre coagula adecuadamente).

- Si padece o ha padecido previamente trastornos hepáticos. Dependiendo del estado de su hígado, su médico puede reducir la dosis para evitar posibles efectos secundarios.
- Si padece obstrucción de los conductos biliares (colestasis).
- Si padece un trastorno hemorrágico o está en tratamiento con medicamentos anticoagulantes, ya que este medicamento puede interferir con la coagulación de la sangre.

Durante el tratamiento con Tigeciclina Accord:

- Informe inmediatamente a su médico si desarrolla síntomas de una reacción alérgica.
- Informe inmediatamente a su médico si desarrolla dolor intenso en el abdomen, náuseas y vómitos. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis aguda (inflamación del páncreas que puede provocar dolor intenso en el abdomen, náuseas y vómitos).
- En determinadas infecciones graves, su médico puede considerar la necesidad de utilizar Tigeciclina Accord en combinación con otros antibióticos.
- Su médico le vigilará estrechamente ante la aparición de cualquier otra infección bacteriana. Si contrae otra infección bacteriana, su médico podría recetarle un antibiótico distinto, específico para el tipo de infección de que se trate.
- Aunque los antibióticos como Tigeciclina Accord atacan a ciertos tipos de bacterias, otras bacterias y hongos podrían seguir creciendo. Este proceso se denomina sobrecrecimiento. Su médico le vigilará estrechamente para detectar cualquier posible infección y tratarle si fuera necesario.

Niños

Tigeciclina Accord no debe utilizarse en niños menores de 8 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad y porque puede inducir defectos dentales permanentes, tales como manchado de la dentadura en desarrollo.

Otros medicamentos y Tigeciclina Accord

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Tigeciclina Accord puede prolongar determinadas pruebas que miden si su sangre coagula adecuadamente. Es importante que usted informe a su médico si está tomando ciertos medicamentos para evitar un exceso de coagulación de la sangre (llamados anticoagulantes). En caso de que así fuera, su médico le vigilará estrechamente.

Tigeciclina Accord puede interferir con la píldora anticonceptiva (píldora para controlar la natalidad). Pregunte a su médico sobre la necesidad de utilizar un método anticonceptivo adicional mientras recibe tratamiento con Tigeciclina Accord.

Tigeciclina Accord puede aumentar el efecto de los medicamentos utilizados para suprimir el sistema inmunitario (como tacrolimus o ciclosporina). Es importante que informe a su médico si está tomando estos medicamentos para que pueda ser vigilado estrechamente.

Embarazo y lactancia

Tigeciclina Accord podría causar daños en el feto. Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o está pensando en quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Se desconoce si tigeciclina pasa a la leche materna. Consulte a su médico antes de comenzar la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Tigeciclina Accord puede provocar efectos secundarios como sensación de mareo. Esto podría reducir su habilidad para conducir o usar máquinas.

Tigeciclina Accord contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 5 ml de solución, esto es esencialmente exento de sodio

3. Cómo usar Tigeciclina Accord

Tigeciclina Accord debe ser administrado por un médico o enfermero.

La dosis recomendada en adultos es una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas. Estas dosis se administran por vía intravenosa (directamente en el torrente sanguíneo) durante un periodo de 30 a 60 minutos.

La dosis recomendada en niños de 8 a <12 años de edad es de 1,2 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 12 horas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas.

La dosis recomendada para adolescentes de 12 a <18 años de edad es de 50 mg administrados cada 12 horas.

La duración normal del tratamiento es de 5 a 14 días. Será su médico quien decida la duración del tratamiento adecuada para usted.

Si recibe más Tigeciclina Accord del que debe

Si cree que puede haber recibido más dosis de Tigeciclina Accord de la que debiera, avise inmediatamente a su médico o enfermera.

Si se olvidaron de administrarle una dosis de Tigeciclina Accord

Si está usted preocupado por no haber recibido una dosis, avise inmediatamente a su médico o enfermera/o.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este producto puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La colitis pseudomembranosa puede aparecer con la mayoría de los antibióticos, incluido Tigeciclina Accord. La colitis pseudomembranosa consiste en una diarrea grave, persistente o sanguinolenta asociada con dolor abdominal o fiebre, que puede ser un síntoma de inflamación intestinal grave, que puede aparecer durante o después de su tratamiento.

Los efectos adversos muy frecuentes son (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Náuseas, vómitos, diarrea.

Los efectos adversos frecuentes son (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Abscesos (acumulación de pus), infecciones.
- Alteraciones en determinadas pruebas de laboratorio que indican disminución de la capacidad para coagular la sangre.
- Mareos.

- Irritación de la vena en la que se inyecta el fármaco, incluyendo dolor, inflamación, hinchazón y formación de coágulos.
- Dolor en el abdomen, dispepsia (dolor de estómago y sensación de indigestión), anorexia (falta de apetito).
- Aumento de enzimas del hígado, hiperbilirrubinemia (exceso de bilirrubina en sangre).
- Prurito (picor), erupción cutánea.
- Escasa o lenta cicatrización de las heridas.
- Dolor de cabeza.
- Aumento de amilasa, que es una enzima presente en las glándulas salivales y el páncreas, aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN).
- Neumonía.
- Niveles bajos de azúcar en sangre.
- Sepsis (infección grave que afecta a todo el organismo y a la sangre)/shock séptico (situación médica grave resultado de una sepsis y que puede conducir al fallo de múltiples órganos y a la muerte).
- Reacción local en la zona de la inyección (dolor, enrojecimiento, inflamación).
- Niveles bajos de proteínas en sangre.

Los efectos adversos poco frecuentes son (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Pancreatitis aguda (inflamación del páncreas que produce dolor de abdomen intenso, náuseas y vómitos).
- Ictericia (coloración amarilla de la piel), inflamación del hígado.
- Niveles bajos de plaquetas en sangre (que pueden conducir a un aumento en la tendencia de hemorragias y de la aparición de cardenales/hematomas).

Los efectos adversos raros son (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Niveles bajos de fibrinógeno en la sangre (una proteína implicada en la coagulación de la sangre).

Los efectos adversos de frecuencia no conocida son (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacciones anafilácticas/anafilactoides (que pueden oscilar de leves a graves, incluyendo una reacción alérgica repentina y generalizada que puede conducir a un shock amenazante para la vida [ej. dificultad para respirar, disminución de la tensión arterial, pulso acelerado]).
- Fallo hepático.
- Erupción en la piel, pudiendo llegar a producirse ampollas y descamación grave de la piel (Síndrome de Stevens-Johnson).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermera, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tigeciclina Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar por debajo de 30°C. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Almacenamiento tras la preparación

Solución reconstituida: La estabilidad química y física hasta su utilización se ha demostrado durante 6 horas a 20-25° C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento hasta su utilización antes del uso son responsabilidad del usuario y no serán superiores a los tiempos indicados anteriormente para la estabilidad química y física hasta su utilización.

Solución diluida: La estabilidad química y física hasta su utilización se ha demostrado durante 24 horas a 20-25° C y 49 horas a 2-8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento hasta su utilización antes del uso son responsabilidad del usuario y no serán superiores a los tiempos indicados anteriormente para la estabilidad química y física hasta su utilización.

La solución de Tigeciclina Accord debe tener una coloración entre amarilla y naranja tras la disolución, si no fuera así, debe desecharla inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tigeciclina Accord

El principio activo es tigeciclina. Cada vial contiene 50 mg de tigeciclina.

Los otros componentes son maltosa monohidratada, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto de Tigeciclina Accord y contenido del envase

Tigeciclina Accord se suministra en forma de polvo para solución para perfusión en viales que contienen polvo o polvo compacto de color anaranjado antes de ser diluido. Tigeciclina Accord se comercializa en envase de un vial o de diez viales.

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envase.

El polvo debe ser mezclado en el vial con una pequeña cantidad de solución. El vial debe ser agitado suavemente hasta que se disuelva el medicamento. A continuación, la solución debe retirarse inmediatamente del vial y debe añadirse a una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml u otro envase hospitalario para perfusión apropiado.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Titular de la autorización de comercialización:

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

Fabricantes:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice
Polonia



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

O

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Grecia

Para cualquier información sobre este medicamento, póngase en contacto con el representante local del Titular de la Autorización de Comercialización:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos:
<https://www.ema.europa.eu>.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones para uso y manipulación (ver también apartado 3. del prospecto “Cómo usar Tigeciclina Accord”):

El polvo se debe reconstituir con 5,3 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), con solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5 %), o con solución inyectable de Ringer Lactato para conseguir una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina. El vial debe ser agitado suavemente hasta que se disuelva el principio activo. A continuación, se deben retirar inmediatamente del vial, 5 ml de la solución reconstituida y añadirlos a una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml u otro envase para perfusión apropiado (p.ej. frasco de vidrio).

Para obtener una dosis de 100 mg, se deben reconstituir dos viales en una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml u otro envase para perfusión apropiado (p.ej. frasco de vidrio).

Nota: El vial contiene un exceso de dosis del 6 %. Así, 5 ml de solución reconstituida son equivalentes a 50 mg de principio activo. La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja; si no lo fuera, la solución debe ser desechada. Los productos parenterales se deben examinar visualmente para verificar la existencia de partículas en suspensión o cambios en la coloración de las partículas (p.ej. verde o negro) antes de la administración.

Tigeciclina se debe administrar de forma intravenosa a través de una vía exclusiva o mediante una vía en Y. Si la misma vía intravenosa se utiliza para la perfusión secuencial de otros principios activos, la vía se debe limpiar antes y después de la perfusión de tigeciclina con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para inyección o con una solución de dextrosa 50 mg/ml (5 %) para inyección. La inyección se debe hacer con una solución de perfusión compatible con tigeciclina y cualquier otro medicamento a través de esta vía común.

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%), y solución inyectable de Ringer Lactato.

Cuando la administración se realiza a través de una vía en Y, la compatibilidad de tigeciclina, diluido en cloruro de sodio para inyección al 0,9 %, se ha verificado con los siguientes fármacos o diluyentes: amikacina, dobutamina, dopamina HCl, gentamicina, haloperidol, Ringer Lactato, lidocaína HCl, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina / tazobactam (formulación de EDTA), cloruro potásico, propofol, ranitidina HCl, teofilina y tobramicina.

Tigeciclina Accord no debe mezclarse con otros medicamentos sobre los que no se disponga de datos de compatibilidad.

Solución reconstituida: La estabilidad química y física hasta su utilización se ha demostrado durante 6 horas a 20-25° C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento hasta su utilización antes del uso son responsabilidad del usuario y no serán superiores a los tiempos indicados anteriormente para la estabilidad química y física hasta su utilización.

Solución diluida: La estabilidad química y física hasta su utilización se ha demostrado durante 24 horas a 20-25° C y 49 horas a 2-8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento hasta su utilización antes del uso son responsabilidad del usuario y no serán superiores a los tiempos indicados anteriormente para la estabilidad química y física hasta su utilización.

Este medicamento sólo debe utilizarse para la administración de una única dosis; cualquier solución no utilizada debe ser desechada.