

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tigeciclina Accord 50 mg polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 5 mL di Tigeciclina Accord contiene 50 mg di tigeciclina. Dopo la 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 Accord è indicato negli adulti e nei bambini a partire dagli 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 Accord 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 raccomandata è una dose iniziale di 100 mg, seguita da 50 mg ogni 12 ore per 5-14 giorni.

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

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.

La durata della terapia deve essere stabilita in base alla gravità, alla sede dell'infezione e alla risposta clinica del paziente.

Anziani

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

Compromissione 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 epatica severa (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 epatica severa (Child Pugh C) devono essere trattati con cautela e monitorati per verificare la risposta al trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione 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 Accord nei bambini di età inferiore a 8 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Tigeciclina Accord non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 8 anni a causa della decolorazione dei denti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo 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 somministrata preferibilmente 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 excipienti 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 del piede diabetico, polmonite nosocomiale e negli studi su patogeni resistenti, è stato riscontrato un più alto tasso di mortalità in pazienti trattati con tigeciclina rispetto al trattamento di confronto. Le cause di questo dato rimangono sconosciute, ma non possono essere escluse 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 verificare la presenza di superinfezione (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che sviluppano superinfezioni, in particolare polmonite nosocomiale, sembrano essere associati ad una esito 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, deve essere considerato un possibile contributo di tigeciclina (vedere paragrafo 4.8).

Antibiotici della classe delle tetracicline

Gli antibiotici della classe delle glicilcicline 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 cerebri, pancreatite e un'azione anti-anabolica che porta a un aumento dell'azoto ureico ematico (*blood urea nitrogen*, BUN), azotemia, acidosi e iperfosfatemia (vedere paragrafo 4.8).

Pancreatite

Pancreatite acuta, che può essere severa, si è verificata (frequenza: non comune) in associazione al trattamento con tigeciclina (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di pancreatite acuta deve essere valutata in pazienti che assumono tigeciclina e 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 segnalati 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 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 %). Non sono stati arruolati pazienti con patologie concomitanti severe, 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). È 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 colecistite complicata (9,6 %), perforazione dell'intestino (9,6 %), ascesso intra-addominale (8,7 %), perforazione di ulcera gastrica o duodenale (8,3 %), peritonite (6,2 %) e diverticolite complicata (6,0 %). Di questi pazienti, il 77,8 % aveva peritonite chirurgicamente evidente. Vi era 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 evidenti (11,4 %). Vi è 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 di tigeciclina. Pertanto, i pazienti affetti da colestasi devono essere monitorati attentamente.

È stata segnalata colite pseudomembranosa con quasi tutti gli antibatterici, il cui grado di severità può variare da lieve a rischioso per la vita. Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei 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 (vedere paragrafo 4.8).

I risultati di studi condotti su ratti trattati con tigeciclina hanno evidenziato una colorazione anormale delle ossa. Se viene utilizzata durante la dentizione, tigeciclina può essere associata a una colorazione anormale permanente dei denti negli esseri umani (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 somministrata preferibilmente 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 Accord 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 una colorazione anormale permanente dei denti (vedere paragrafo 4.8).

Informazioni sugli eccipienti

Tigeciclina Accord contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 mL soluzione. I pazienti che seguono un regime dietetico iposodico possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente 'senza sodio'.

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 warfarin (dose singola di 25 mg) in soggetti sani ha prodotto una diminuzione della clearance di R-warfarin e S-warfarin rispettivamente del 40% e 23%, ed un aumento dell'AUC rispettivamente del 68% e del 29%. Il meccanismo di questa interazione non è ancora chiaro. I dati disponibili non indicano che questa interazione può risultare in cambiamenti significativi sull'*International Normalised Ratio* (INR). Tuttavia, poiché la tigeciclina può prolungare sia il tempo di protrombina (PT) che il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), si devono monitorare attentamente i pertinenti test di coagulazione quando tigeciclina è co-somministrata con anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4). Warfarin 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 o la quantità di assorbimento né 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.

L'uso concomitante di antibiotici con 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 degli inibitori della calcineurina. Pertanto, le concentrazioni sieriche dell'inibitore della calcineurina devono essere monitorate durante il trattamento con tigeciclina per evitare la tossicità da 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 esempio, ketoconazolo o ciclosporina) o di induttori della P-gp (ad esempio, rifampicina) potrebbero influenzare la farmacocinetica di tigeciclina (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tigeciclina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (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 permanenti sui denti (colorazione anormale 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 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 la terapia/astenersi dalla terapia con tigeciclina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli effetti della tigeciclina sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Gli studi preclinici condotti con la tigeciclina sui ratti non hanno evidenziato effetti dannosi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva.. Nelle femmine dei ratti non sono stati registrati effetti correlati sulle ovaie o sul ciclo mestruale a esposizioni fino 4,7 volte la dose giornaliera umana basata sull'AUC(vedere paragrafo 5.3)

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

Si possono verificare capogiri e questo può avere effetti sulla guida di veicoli e sull'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto 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 pari a 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 segnalate con tigeciclina, incluse quelle ottenute dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing, sono inserite nella tabella di seguito.

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		sepsi/shock settico, polmonite, ascessi, infezioni			
Patologie del sistema		tempo di tromboplastina parziale attivata	trombocitopenia, International	ipofibrinogenemia	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
emolinfopoietico		(aPTT) prolungato, tempo di protrombina (PT) prolungato	Normalised Ratio (INR) aumentato		
Disturbi del sistema immunitario					anafilassi/anafilattreazioni anafilattoidi* (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ipoglicemia, ipoproteinemia			
Patologie del sistema nervoso		capogiro			
Patologie vascolari		flebite	tromboflebite		
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito, diarrea	dolori addominali, dispepsia, anoressia	pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie epato-biliari		elevati livelli sierici di aspartato aminotransferasi (AST) e di alanina aminotransferasi (ALT), iperbilirubinemia	ittero, danno epatico, soprattutto 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 compromessa, reazioni in sede di iniezione, cefalea	infiammazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, flebite in sede di iniezione		
Esami diagnostici		elevati livelli sierici di amilasi, azoto ureico ematico (BUN) aumentato			

*ADR identificate nell'esperienza post-marketing

Descrizione di 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).

Se usata durante la dentizione, tigeciclina può essere associata a una permanente colorazione anormale dei denti (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici di fase 3 e 4 in pazienti con cSSTI e cIAI, le reazioni avverse severe 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 segnalati 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 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 non è stato osservato alcun dato di sicurezza nuovo o inaspettato con tigeciclina.

In uno studio di farmacocinetica a dose singola ascendente, in aperto, è stata esaminata 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 oggetto di indagine in uno studio di farmacocinetica multi-dose ascendente, in aperto, condotto su 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 delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile alcuna informazione specifica sul trattamento del sovradosaggio. La somministrazione endovenosa di una dose singola di 300 mg di tigeciclina per 60 minuti in volontari sani ha prodotto un'aumentata incidenza di nausea e vomito. Tigeciclina non viene rimossa in maniera significativa dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ 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 (*minimum inhibitory concentration*, 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 in grado di superare i due principali meccanismi di resistenza alle tetracicline, la protezione ribosomiale e l'efflusso. È stata dimostrata resistenza crociata tra tigeciclina e isolati aminociclina-resistenti appartenenti alle *Enterobacteriales* dovuta alle pompe di efflusso *multi drug resistance* (MDR). Non vi 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 *Proteaceae* e di *Pseudomonas aeruginosa*.

I patogeni della famiglia *Proteaceae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp., e *Morganella* spp.) sono generalmente meno sensibili a tigeciclina rispetto ad altri membri delle *Enterobacteriales*. 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.

Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici.

Negli studi in vitro, raramente è stato osservato un antagonismo tra tigeciclina ed altre classi di antibiotici comunemente utilizzate.

Breakpoint dei test di suscettibilità

I criteri interpretativi della MIC (concentrazione minima inibente) per i test di suscettibilità sono stati stabiliti dal Comitato Europeo per i Test di Suscettibilità Antimicrobica (EUCAST) e sono elencati qui di seguito: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

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, negli studi clinici le infezioni polimicrobiche intra-addominali hanno dimostrato di rispondere al trattamento con tigeciclina.

Sensibilità

La prevalenza della 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 severe. 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.

Patogeno
Specie comunemente sensibili
<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* (compresi <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>
<i>Escherichia coli</i> *
<u>Anaerobi</u>
<i>Clostridium perfringens</i> †
<i>Peptostreptococcus</i> spp.†
<i>Prevotella</i> spp.
Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema
<u>Aerobi Gram-negativi</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>Anaerobi</u>
<u>Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i></u> †
Organismi intrinsecamente resistenti
<u>Aerobi Gram-negativi</u>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Providencia</i> spp.
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

*Denota le specie contro le quali si ritiene che l'attività sia stata dimostrata in maniera soddisfacente negli studi clinici.

†vedere paragrafo 5.1 relativo ai *Breakpoint*

Elettrofisiologia cardiaca

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

Popolazione pediatrica

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

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.

Guarigione clinica, popolazione mITT			
	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 era consentito l'uso di antibiotici concomitanti. Inoltre, occorre prendere in considerazione anche il ridotto numero di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La tigeciclina 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 a cui sono state somministrate dosi singole o multiple di ¹⁴C-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 stato stazionario variava dai 500 ai 700 L (da 7 a 9 L/kg), indicando 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 un regime di dosaggio terapeutico pari a 100 mg seguito da 50 mg ogni 12 ore, la C_{max} sierica di tigeciclina allo stato stazionario è stata di 866 \pm 233 ng/mL per un'infusione di 30 minuti e di 634 \pm 97 ng/mL per un'infusione di 60 minuti. L'AUC_{0-12h} allo steady state è stata di 2349 \pm 850 ng•h/mL.

Biotrasformazione

In media, si stima che meno del 20 % di tigeciclina venga metabolizzato prima dell'escrezione. In volontari maschi sani, a seguito della somministrazione di ¹⁴C-tigeciclina, la tigeciclina non modificata

è stata la principale sostanza marcata con ^{14}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 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 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A, suggerendo l'assenza di una inibizione basata sul meccanismo di questi enzimi.

Eliminazione

Il recupero della radioattività totale nelle feci e nelle urine in seguito alla somministrazione di ^{14}C -tigeciclina indica che il 59% della dose è eliminata tramite escrezione biliare/fecale, mentre il 33% è escreto nelle urine. In generale, la via primaria di eliminazione per tigeciclina è l'escrezione biliare di tigeciclina non modificata. La glucuronizzazione 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 un'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 esempio, ketoconazolo o ciclosporina) o induttori della P-gp (ad esempio, rifampicina) potrebbe influenzare la farmacocinetica della tigeciclina.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Il profilo farmacocinetico di tigeciclina dopo dose singola non è risultato modificato in pazienti con compromissione epatica lieve. Tuttavia, la clearance sistemica di tigeciclina è risultata ridotta del 25 % e del 55 % e l'emivita di tigeciclina aumentava del 23 % e del 43 % in pazienti con compromissione epatica rispettivamente moderata o severa (Child Pugh B e C) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Il profilo farmacocinetico di tigeciclina dopo dose singola non è risultato modificato in pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina <30 mL/min, n=6). Nella compromissione renale di grado severo, l'AUC è stata del 30 % più alta rispetto ai soggetti con una funzione renale normale (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Non sono state osservate differenze complessive a livello di farmacocinetica nei 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 di età compresa 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 30 minuti. Il secondo studio è stato condotto su bambini di età compresa 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 30 minuti. In questi studi la dose di carico non è stata somministrata. I parametri farmacocinetici sono riassunti nella tabella sotto riportata:

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

* dose singola $AUC_{0-\infty}$, dose multipla AUC_{0-12h}

Il target AUC_{0-12h} 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 di età compresa tra 8 e <12 anni, e di 50 mg ogni 12 ore per gli adolescenti di età compresa tra 12 e <18 anni probabilmente comporterebbe esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con il regime di dosaggio approvato.

In questi studi sono stati osservati in diversi bambini valori di Cmax superiori rispetto ai pazienti adulti. 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. È stato stimato che l'AUC era maggiore del 20 % nelle donne rispetto agli uomini.

Razza

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

Peso

La clearance, 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 stata del 24% più bassa nei pazienti con un peso ≥ 125 kg. Non vi sono dati disponibili per i pazienti con 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 nell'uomo basata sull'AUC rispettivamente in ratti e in cani. Queste alterazioni si sono dimostrate reversibili dopo due settimane di trattamento.

Una colorazione anormale delle ossa, risultata non reversibile, è stata osservata nei ratti dopo due settimane di trattamento.

I risultati di studi sugli animali indicano che tigeciclina attraversa la placenta ed è presente 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. Nei ratti tigeciclina non ha avuto effetti sulla fertilità e sull'accoppiamento dopo la somministrazione fino a 4,7 volte la dose giornaliera umana basata sull'AUC. Nelle femmine di ratto non sono stati registrati effetti correlati sulle ovaie o sul ciclo mestruale dopo la somministrazione fino a 4,7 volte la dose giornaliera umana basata sull'AUC.

I risultati di studi sugli animali in cui è stata utilizzata tigeciclina marcata con ¹⁴C indicano che tigeciclina è escreta rapidamente attraverso il latte dei ratti in allattamento. In linea con la limitata biodisponibilità orale di tigeciclina, a seguito di esposizione tramite latte materno, l'esposizione sistematica a tigeciclina nei cuccioli che vengono allattati è limitata o assente.

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sugli 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 nell'uomo 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

Maltosio monoidrato

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

I seguenti principi attivi non devono essere somministrati contemporaneamente a tigeciclina attraverso lo stesso deflussore a Y: amfotericina B, complesso lipidico di amfotericina B, diazepam, esomeprazolo, omeprazolo e soluzioni endovenose che potrebbero causare un incremento del pH al di sopra di 7.

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Soluzione ricostituita: è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 6 ore ad una temperatura di 20-25 °C. Da un punto di vista microbiologico, questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare i tempi specificati sopra in relazione alla stabilità chimica e fisica durante l'uso.

Soluzione diluita: è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore ad una temperatura di 20-25 °C e per 48 ore ad una temperatura di 2-8 °C. Da un punto di vista microbiologico, questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la

responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare i tempi specificati sopra in relazione alla stabilità chimica e fisica durante l'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro chiaro (10 mL, vetro di tipo I) chiusi con tappo in gomma bromobutilica grigia e sigillo a pressione in alluminio. Confezioni da 1 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari 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, 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 tigeciclina. 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 a un altro contenitore idoneo per l'infusione (ad esempio, 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 (ad esempio, un flacone di vetro).

Nota: il flaconcino contiene un'eccedenza del 6 %. Pertanto, 5 mL di soluzione ricostituita sono equivalenti a 50 mg di 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 verificare l'eventuale presenza di materiale corpuscolare e alterazione del colore (ad esempio, verde o nero).

Tigeciclina deve essere somministrata per via endovenosa attraverso una linea dedicata o attraverso un deflusso 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 tigeciclina 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 tigeciclina 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 deflusso a Y, la compatibilità di tigeciclina diluita in una soluzione di cloruro di sodio 0,9% per infusione è stata dimostrata per i seguenti farmaci o diluenti: amikacina, dobutamina, dopamina cloridrato, gentamicina, aloperidolo, Ringer lattato, lidocaina cloridrato, metoclopramide, morfina, noradrenalina, piperacillina/tazobactam (formulazione con EDTA), cloruro di potassio, propofol, ranitidina cloridrato, teofillina, e tobramicina.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/19/1394/001 (10 flaconcini)
EU/1/19/1394/002 (1 flaconcino)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 aprile 2020
Data del rinnovo più recente: 25 novembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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, Barcellona, 08040, Spagna

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tigeciclina Accord 50 mg polvere per soluzione per infusione
tigeciclina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 50 mg di tigeciclina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Ogni flaconcino contiene maltosio monoidrato. Il pH è aggiustato con acido cloridrico e, se necessario, con sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino

10 flaconcini

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/19/1394/001 (10 flaconcini)
EU/1/19/1394/002 (1 flaconcino)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tigeciclina Accord 50 mg polvere per infusione
tigeciclina
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tigeciclina Accord 50 mg polvere per soluzione per infusione tigeciclina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere il medicinale perché contiene importanti informazioni per lei o per il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere il paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tigeciclina Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Tigeciclina Accord
3. Come viene somministrato Tigeciclina Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tigeciclina Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tigeciclina Accord e a cosa serve

Tigeciclina Accord è un antibiotico del gruppo delle glicilcicline che agisce bloccando la crescita dei batteri che provocano le infezioni.

Il medico le ha prescritto Tigeciclina Accord perché lei o il suo bambino di almeno 8 anni ha uno dei seguenti tipi di infezione grave:

- infezione complicata della cute (pelle) e dei tessuti molli (tessuti sotto la pelle), escluse le infezioni del piede diabetico
- infezione complicata dell'addome.

Tigeciclina Accord si utilizza soltanto quando il medico ritiene che altri antibiotici non siano adeguati.

2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Tigeciclina Accord

Non usi Tigeciclina Accord

- Se è allergico a tigeciclina, il principio attivo di Tigeciclina Accord. Se è allergico alla classe di antibiotici delle tetracicline (ad esempio minociclina, doxiciclina, ecc.), può essere allergico anche a tigeciclina.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Tigeciclina Accord:

- se ha una guarigione delle ferite lenta o scarsa;
- se ha diarrea prima del trattamento con Tigeciclina Accord. Se ha diarrea durante o dopo il trattamento, lo comunichi immediatamente al medico. Non prenda farmaci contro la diarrea senza aver prima consultato il medico;
- se ha o ha avuto in precedenza qualsiasi effetto indesiderato dovuto agli antibiotici appartenenti alla classe delle tetracicline (ad esempio, sensibilizzazione della pelle dovuta alla luce del sole, macchie sui denti in fase di sviluppo, infiammazione del pancreas ed alterazioni di alcuni valori negli esami di laboratorio effettuati per valutare la capacità di coagulazione del sangue);

- se ha o ha avuto in precedenza problemi al fegato. A seconda delle condizioni del suo fegato, il medico può ridurre la dose per evitare effetti indesiderati;
- se ha un'ostruzione dei dotti biliari (colestasi).
- se soffre di un disturbo della coagulazione o sta assumendo farmaci anticoagulanti, poiché questo medicinale può interferire con la coagulazione del sangue.

Durante il trattamento con Tigeciclina Accord:

- informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di una reazione allergica;
- informi immediatamente il medico se avverte dolore addominale grave, nausea e vomito, perché potrebbero essere sintomi di pancreatite acuta (cioè pancreas infiammato, che può portare a dolore addominale grave, nausea e vomito);
- per determinate infezioni gravi il medico potrebbe decidere di usare Tigeciclina Accord in associazione ad altri antibiotici;
- il medico la monitorerà attentamente per verificare lo sviluppo di qualsiasi altra infezione batterica. In tal caso potrebbe prescriverle un antibiotico diverso, specifico per il tipo di infezione in corso;
- sebbene gli antibiotici come Tigeciclina Accord combattano alcuni batteri, altri batteri e funghi possono continuare a crescere; questo fenomeno è chiamato sovraccrescita. Il medico la monitorerà attentamente per verificare la presenza di qualsiasi possibile infezione e, se necessario, la sottoporrà a terapia.

Bambini

Tigeciclina Accord non deve essere utilizzato nei 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 può indurre difetti permanenti ai denti come macchie sui denti in fase di sviluppo.

Altri medicinali e Tigeciclina Accord

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Tigeciclina Accord può alterare alcuni test che misurano la capacità di coagulazione del suo sangue. È importante che comunichi al medico se sta assumendo farmaci per evitare una eccessiva coagulazione del sangue (chiamati anticoagulanti). In questo caso, il medico la terrà sotto stretto controllo.

Tigeciclina Accord può interferire con la pillola anticoncezionale (pillola per il controllo delle nascite). Consulti il medico in merito alla necessità di un metodo contraccettivo aggiuntivo durante il trattamento con Tigeciclina Accord.

Gravidanza e allattamento

Tigeciclina Accord può causare danno al feto. Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se tigeciclina sia escreto nel latte materno. Chieda consiglio al medico prima di allattare al seno il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Tigeciclina Accord può causare effetti indesiderati come capogiri. Questo può influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Tigeciclina Accord contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), pertanto è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come viene somministrato Tigeciclina Accord

Tigeciclina Accord le sarà somministrato da un medico o da un infermiere.

La dose raccomandata negli adulti è inizialmente di 100 mg, seguita da una dose di 50 mg ogni 12 ore. Questa dose è somministrata per via endovenosa (in vena) in un intervallo da 30 a 60 minuti.

La dose raccomandata nei bambini di età compresa tra 8 e <12 anni è di 1,2 mg/kg somministrati ogni 12 ore per via endovenosa fino a una dose massima di 50 mg ogni 12 ore.

La dose raccomandata negli adolescenti di età compresa tra 12 e <18 anni è di 50 mg somministrati ogni 12 ore.

Un ciclo di trattamento dura abitualmente da 5 a 14 giorni. Il medico deciderà la durata del trattamento.

Se le viene somministrato più Tigeciclina Accord del dovuto

Se è preoccupato perché pensa di aver ricevuto troppo Tigeciclina Accord, si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere.

Se dimentica una dose di Tigeciclina Accord

Se è preoccupato perché pensa di aver dimenticato una dose, si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La colite pseudomembranosa può verificarsi con la maggior parte degli antibiotici compreso Tigeciclina Accord.

Consiste in diarrea grave, persistente o con presenza di sangue, associata a dolore addominale o febbre, che possono essere segno di una grave infiammazione dell'intestino che può presentarsi durante o dopo il trattamento.

Gli effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10) sono:

- nausea, vomito, diarrea.

Gli effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) sono:

- ascesso (accumulo di pus), infezioni;
- esami di laboratorio che dimostrano una diminuita capacità di coagulazione;
- capogiri;
- irritazioni alla vena a seguito di iniezione, tra cui dolore, infiammazione, gonfiore e coagulazione;
- dolore addominale, dispepsia (dolore allo stomaco e indigestione), anoressia (perdita dell'appetito);
- aumento degli enzimi del fegato, iperbilirubinemia (eccesso di pigmenti della bile nel sangue);
- prurito, rash cutaneo;
- guarigione delle ferite lenta o scarsa;
- mal di testa;
- aumento dell'amilasi, un enzima che si trova nelle ghiandole salivari e nel pancreas, aumento dell'azoto ureico ematico (BUN);
- polmonite;
- bassi livelli di zucchero nel sangue;

- sepsi (infezione grave nel corpo e nel sangue)/shock settico (condizione medica grave che può portare a insufficienza multiorgano e alla morte come risultato della sepsi);
- reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, infiammazione);
- bassi livelli delle proteine nel sangue.

Gli effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100) sono:

- pancreatite acuta (infiammazione del pancreas che può manifestarsi con forte dolore addominale, nausea e vomito);
- ittero (colorazione gialla della cute), infiammazione del fegato;
- bassi livelli di piastrine nel sangue (che potrebbero comportare una maggiore tendenza al sanguinamento e ad ecchimosi/ematoma).

Gli effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000) sono:

- Bassi livelli di fibrinogeno nel sangue (una proteina coinvolta nella coagulazione del sangue).

Gli effetti indesiderati non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) sono:

- reazione anafilattica/anafilattoide (che può presentarsi da lieve a grave, inclusa un'improvvisa e generalizzata reazione allergica che può condurre ad uno shock potenzialmente mortale [per esempio, difficoltà nella respirazione, rapido abbassamento della pressione sanguigna, polso accelerato]);
- insufficienza del fegato;
- eruzione cutanea, che può portare a gravi bolle e screpolature della pelle (sindrome di Stevens-Johnson);

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tigeciclina Accord

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza indicata sul flaconcino. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservazione dopo la preparazione

Soluzione ricostituita: è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 6 ore ad una temperatura di 20-25 °C. Da un punto di vista microbiologico, questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare i tempi specificati sopra in relazione alla stabilità chimica e fisica durante l'uso.

Soluzione diluita: è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore ad una temperatura di 20-25 °C, e per 48 ore ad una temperatura di 2-8 °C. Da un punto di vista microbiologico, questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare i tempi specificati sopra in relazione alla stabilità chimica e fisica durante l'uso.

La soluzione di Tigeciclina Accord dopo dissoluzione deve essere di colore dal giallo all'arancio; se così non fosse, la soluzione deve essere eliminata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tigeciclina Accord

Il principio attivo è tigeciclina. Ogni flaconcino contiene 50 mg di tigeciclina.

Gli altri eccipienti sono maltosio monoidrato, acido cloridrico, e sodio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Tigeciclina Accord e contenuto della confezione

Tigeciclina Accord è fornito come polvere per soluzione per infusione in un flaconcino e prima di essere diluito ha l'aspetto di una polvere o tavoletta arancione. Questi flaconcini sono distribuiti agli ospedali in una confezione da un flaconcino o da dieci flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La polvere deve essere miscelata nel flaconcino con una piccola quantità di soluzione. Il flaconcino deve essere agitato delicatamente sino alla dissoluzione del farmaco. In seguito, la soluzione deve essere prelevata immediatamente dal flaconcino ed aggiunta a una sacca per infusione endovenosa da 100 mL o a un altro contenitore idoneo per l'infusione in ospedale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcellona,
Spagna

Produttore:

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

Oppure
Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcellona, 08040,
Spagna

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA): <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione (vedere anche in questo foglio illustrativo 3. Come viene somministrato Tigeciclina Accord)

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 tigeciclina. Il flaconcino deve essere agitato lentamente sino a quando il principio attivo 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 a un altro contenitore idoneo per l'infusione (ad esempio, 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 (ad esempio, un flacone di vetro).

Nota: il flaconcino contiene un'eccedenza del 6 %. Pertanto, 5 mL di soluzione ricostituita sono equivalenti a 50 mg di 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 verificare l'eventuale presenza di materiale corpuscolare e alterazione del colore (ad esempio, verde o nero).

Tigeciclina deve essere somministrata per via endovenosa attraverso una linea dedicata o attraverso un deflusso 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 tigeciclina 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 tigeciclina e con l'eventuale altro farmaco.

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

Quando somministrata tramite un deflusso a Y, la compatibilità di tigeciclina diluita in una soluzione di cloruro di sodio 0,9% per infusione è stata dimostrata per i seguenti farmaci o diluenti: amikacina, dobutamina, dopamina cloridrato, gentamicina, aloperidolo, Ringer lattato, lidocaina cloridrato, metoclopramide, morfina, noradrenalina, piperacillina/tazobactam (formulazione con EDTA), cloruro di potassio, propofol, ranitidina cloridrato, teofillina e tobramicina.

Tigeciclina Accord non deve essere miscelato con altri medicinali per i quali non sono disponibili dati di compatibilità.

Soluzione ricostituita: è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 6 ore ad una temperatura di 20-25 °C. Da un punto di vista microbiologico, questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare i tempi specificati sopra in relazione alla stabilità chimica e fisica durante l'uso.

Soluzione diluita: è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore ad una temperatura di 20-25 °C e per 48 ore ad una temperatura di 2-8 °C. Da un punto di vista microbiologico, questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare i tempi specificati sopra in relazione alla stabilità chimica e fisica durante l'uso.

Solo per somministrazione singola, qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere eliminata.