

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tygacil 50 mg polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 5 mL di Tygacil contiene 50 mg di tigeciclina. Dopo ricostituzione, 1 mL contiene 10 mg di tigeciclina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione (polvere per infusione).

Polvere o tavoletta di colore arancio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose consigliata 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 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 la risposta al trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

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

Popolazione pediatrica

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

Metodo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli 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-abdominali (complicated intra-abdominal infections, cIAI), infezioni al piede diabetico, polmonite nosocomiale e negli studi su patogeni resistenti, è stato riscontrato un più alto numero di decessi in pazienti trattati con tigeciclina rispetto ai farmaci di confronto. Le ragioni di questo dato rimangono sconosciute, ma non può essere esclusa una minore efficacia e sicurezza rispetto ai farmaci di confronto.

Superinfezione

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

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

Anafilassi

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

Insufficienza epatica

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

Antibiotici della classe delle tetracicline

Gli antibiotici della classe delle 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 (blood urea nitrogen, BUN), azotemia, acidosi e iperfosfatemia (vedere paragrafo 4.8).

Pancreatite

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

Coagulopatia

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

Patologie concomitanti

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

Negli studi clinici sulle cSSTI, il tipo d'infezione più comune nei pazienti trattati con tigeciclina è stata cellulite (58,6%), seguita da ascessi maggiori (24,9%). I pazienti con gravi patologie concomitanti, come quelli immunocompromessi, pazienti con infezioni da ulcere da decubito o pazienti con infezioni che richiedevano un trattamento superiore a 14 giorni (ad esempio: fascite necrotizzante) non sono stati arruolati. 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

colecistiti complicate (9,6%), perforazione dell'intestino (9,6%), ascessi intra-addominali (8,7%), ulcere gastriche o duodenali perforate (8,3%), peritoniti (6,2%) e diverticoliti complicate (6,0%). Di questi pazienti, il 77,8% aveva peritonite chirurgicamente evidente. C'è stato un numero limitato di pazienti con patologie gravi concomitanti come pazienti immunocompromessi, pazienti con un punteggio acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II >15 (3,3%) o con ascessi multipli intra-addominali chirurgicamente rilevati (11,4%). Esiste un'esperienza limitata nel trattamento di pazienti con batteriemia concomitante (5,6%). Pertanto si consiglia cautela quando si trattano questi pazienti.

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

Informazioni sugli eccipienti

Tygacil contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 mL di 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 warfarina (25 mg in un’unica dose) in soggetti sani ha prodotto una diminuzione della clearance di R-warfarina e S-warfarina del 40% e 23% rispettivamente, ed un aumento dell’AUC del 68% e del 29%, rispettivamente. Il meccanismo di questa interazione non è ancora chiaro. I dati disponibili non indicano che questa interazione possa risultare in cambiamenti significativi sull’ Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) (INR). Comunque, poiché tigeciclina può prolungare sia il tempo di protrombina (PT) che il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), gli appropriati test di coagulazione dovranno essere attentamente monitorati quando tigeciclina è co-somministrata con gli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4). Warfarina non ha influenzato il profilo farmacocinetico di tigeciclina.

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

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

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

L’uso concomitante di tigeciclina e inibitori della calcineurina come tacrolimus o ciclosporina può portare ad un aumento delle concentrazioni sieriche 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 es. ketoconazolo o ciclosporina) o di induttori della P-gp (ad es. rifampicina) potrebbero influenzare la farmacocinetica di tigeciclina (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

Gli effetti della tigeciclina sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Gli studi preclinici condotti con tigeciclina sui ratti non hanno evidenziato effetti dannosi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva. Nelle femmine dei ratti non ci sono stati effetti correlati sulle ovaie o sul ciclo mestruale dopo la somministrazione fino 4,7 volte la dose giornaliera umana basata sull'AUC (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 un impatto sulla guida 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 di 2.393.

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

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

Elenco in tabella delle reazioni avverse

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, ascesso, infezioni			
Patologie del sistema emolinfopoietico		tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato (aPTT), tempo di protrombina prolungato (PT)	trombocitopenia, Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) aumentato	ipofibrinogenemia	
Disturbi del sistema immunitario					anafilassi/reazioni 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	dolore addominale, 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, solitamente colestatico		insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, eruzione cutanea			gravi reazioni cutanee, inclusa la Sindrome di Stevens-Johnson*

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)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		guarigione compromessa, reazione 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 delle reazioni avverse selezionate

Effetti di classe degli antibiotici

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

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

Effetti di classe delle tetracicline

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette 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 nessuna informazione specifica sul trattamento del sovradosaggio. La somministrazione endovenosa di una dose singola di 300 mg di tigeciclina per un periodo di tempo di 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 appartenente alla classe delle glicilcicline, inibisce la traslazione delle proteine nei batteri legandosi alla subunità ribosomiale 30S e bloccando l'entrata delle molecole dell'amino-acil tRNA nel sito A del ribosoma. Questo previene l'incorporazione dei residui di aminoacido nelle catene di allungamento dei peptidi.

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

Meccanismo di resistenza

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

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

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

Breakpoints

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

Breakpoint EUCAST		
Patogeno	Breakpoint della Concentrazione Minima Inibente (MIC) (mg/L)	
	≤S (Sensibile)	>R (Resistente)
<i>Enterobacteriales:</i> <i>Escherichia coli</i> e <i>Citrobacter koseri</i> : ^(†)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e G	≤ 0,125	> 0,125

^(†)Per altri *Enterobacteriales*, l'attività di tigeciclina varia da insufficiente in *Proteus* spp., *Morganella morganii* e *Providencia* spp a variabile in altre specie.

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

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

Sensibilità

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

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* (compreso <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> e <i>S. constellatus</i>)
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococchi gruppo Viridans
<u>Aerobi Gram-negativi</u>
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Citrobacter koseri</i>
<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>
Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i> †
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 è stato valutato che l'attività negli studi clinici è stata dimostrata in maniera soddisfacente

†vedere paragrafo 5.1 relativo ai *Breakpoint*

Elettrofisiologia cardiaca

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

Popolazione pediatrica

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

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

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 erano consentiti 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 riceventi 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 steady state variava dai 500 ai 700 L (da 7 a 9 L/kg), stando ad indicare che tigeciclina è distribuita in maniera estensiva oltre il volume del plasma e si concentra nei tessuti.

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

Negli studi di farmacologia clinica in cui è stato usato il regime di dosaggio terapeutico di 100 mg seguito da 50 mg ogni 12 ore, la C_{max} sierica di tigeciclina allo steady state è stata di 866±233 ng/mL per un'infusione di 30 minuti e di 634±97 ng/mL per un'infusione di 60 minuti. L'AUC_{0-12h} allo steady state è stata di 2 349± 850 ng•h/mL.

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

Il recupero della radioattività totale nelle feci e nelle urine in seguito alla somministrazione di ¹⁴C-tigeciclina indica che il 59% della dose è eliminata tramite escrezione biliare/fecale, ed il 33% è

escreto nelle urine. In generale, la via primaria di eliminazione per tigeciclina è l'escrezione biliare di tigeciclina non modificata. La 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 una alta variabilità interindividuale.

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione 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% ed il tempo di emivita di tigeciclina è risultato prolungato 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 compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min, n=6). Nella compromissione renale, l'AUC è stata del 30% più alta che in soggetti con una funzione renale normale (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Dose normalizzata a 1 mg/kg Media ± SD Tigeciclina Cmax and AUC nei bambini			
Età	N	Cmax (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
Dose singola			
8 - 11	8	3 881 ± 6 637	4 034 ± 2 874
12 - 16	16	8 508 ± 11 433	7 026 ± 4 088
Dose multipla			
8 - 11	42	1 911 ± 3 032	2 404 ± 1 000

* dose singola AUC_{0-∞}, 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 2 500 ng•h/mL.

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

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

Sesso

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

Etnia

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

Peso

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

Non è stata osservata evidenza di fotosensibilità nei ratti in seguito alla somministrazione di tigeciclina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Acido cloridrico

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

2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro chiaro (5 mL, vetro di tipo I) chiusi con tappi in gomma butilica grigia e sigilli in alluminio removibili. Tygacil è distribuito in confezioni da 10 flaconcini.

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, 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 prodotto non è solubilizzato. In seguito, 5 mL della soluzione ricostituita devono essere immediatamente prelevati dal flaconcino ed aggiunti ad una sacca per infusione endovenosa da 100 mL o in un altro contenitore idoneo per l'infusione (es. un flacone di vetro).

Per una dose da 100 mg, ricostituire utilizzando due flaconcini in una sacca per infusione endovenosa da 100 mL o in altro contenitore idoneo per l'infusione (es. un flacone di vetro).

(Nota: il flaconcino contiene un eccesso del 6%. Pertanto 5 mL della soluzione ricostituita sono equivalenti a 50 mg del principio attivo).

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

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 infusione sequenziali di diversi principi attivi, la linea deve essere lavata prima e dopo l'infusione di tigeciclina, o con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o con una soluzione di destrosio 50 mg/mL (5%) per infusione. L'iniezione attraverso questa linea comune deve essere eseguita con una soluzione per infusione compatibile con 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, alopéridolo, Ringer Lattato, lidocaina cloridrato, metoclopramide, morfina, noradrenalina, piperacillina/tazobactam (formulazione con EDTA), cloruro di potassio, propofolo, ranitidina cloridrato, teofillina, e tobramicina.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/06/336/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 Aprile 2006
Data dell'ultimo rinnovo: 22 Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE 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. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti 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 per i 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 per i 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 SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CONFEZIONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tyacil 50 mg polvere per soluzione per infusione
Tigeciclina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 mg di tigeciclina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione
10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) 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 SPECIALE 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(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI SPECIALI 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/06/336/001

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

Tygacil 50 mg polvere per infusione

Tigeciclina

Solo per somministrazione endovenosa

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO PER PESO, PER VOLUME O PER UNITA'

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tygacil 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 Tygacil e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tygacil
3. Come usare Tygacil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tygacil
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tygacil e a cosa serve

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

Il medico le ha prescritto Tygacil perché lei o il 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.

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

2. Cosa deve sapere prima di usare Tygacil

Non usi Tygacil

- Se lei è allergico a tigeciclina, il principio attivo di Tygacil. Se lei 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 Tygacil:

- se ha una incompleta o lenta guarigione delle ferite.
- se sta soffrendo di diarrea prima del trattamento con Tygacil. Se lei presenta diarrea durante o dopo il trattamento con Tygacil, 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 nei denti in crescita, infiammazione del pancreas ed alterazioni di alcuni valori di laboratorio effettuati per valutare la capacità di coagulazione del suo 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 Tygacil:

- Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di una reazione allergica.
- Informi immediatamente il medico se sviluppa 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 Tygacil in associazione con altri antibiotici.
- Il medico la monitorerà attentamente per 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 Tygacil combattano alcuni batteri, altri batteri e funghi possono continuare a crescere; questo fenomeno è chiamato sovraccrescita. Il medico la monitorerà attentamente per la presenza di qualsiasi possibile infezione e, se necessario, la sottoporrà a terapia.

Bambini

Tygacil 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 nei denti in sviluppo.

Altri medicinali e Tygacil

Dica sempre al medico se lei sta assumendo o ha assunto recentemente qualsiasi altro farmaco.

Tygacil può alterare alcuni test che misurano quanto coagula bene il suo sangue. È importante che lei comunichi al medico se sta assumendo farmaci per evitare una eccessiva coagulazione del sangue (chiamati anticoagulanti). In questo caso, il medico la terrà strettamente sotto controllo.

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

Tygacil può aumentare l'effetto dei medicinali usati per sopprimere il sistema immunitario (come tacrolimus o ciclosporina). È importante che informi il medico se sta assumendo questi medicinali in modo da poter essere attentamente monitorati.

Gravidanza e allattamento

Tygacil può causare danno fetale. 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 Tygacil.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Tygacil contiene sodio

Tygacil contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 mL di soluzione, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Tygacil

Tygacil le sarà somministrato da un medico o 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 periodo da 30 a 60 minuti.

La dose raccomandata nei bambini con età compresa tra 8 e 12 anni è 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 con età compresa tra 12 e 18 anni è 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 usa più Tygacil di quanto deve

Se lei è preoccupato perché pensa di aver ricevuto troppo Tygacil, parli immediatamente con il medico o l'infermiere.

Se dimentica una dose di Tygacil

Se lei è preoccupato perché pensa di aver dimenticato una dose, parli immediatamente con il medico o l'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 Tygacil. Consiste in diarrea grave, persistente o diarrea con presenza di sangue associata a dolore addominale o febbre, che possono essere un 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 (raccolta di pus), infezioni;
- Esami di laboratorio attestanti una diminuita capacità di coagulazione;
- Capogiri;
- Irritazioni della vena dovuta all'iniezione comprendenti dolore, infiammazione, gonfiore e coagulazione;
- Dolore addominale, dispepsia (dolore allo stomaco e indigestione), anoressia (perdita dell'appetito);
- Aumento degli enzimi epatici, iperbilirubinemia (eccesso di pigmenti della bile nel sangue);
- Prurito, rash cutaneo;
- Incompleta o lenta guarigione delle ferite;
- Cefalea;
- Aumento dell'amilasi, un enzima che si trova nelle ghiandole salivari e nel pancreas, aumento dell'azoto ureico (BUN);
- Polmonite;
- Bassi livelli di zucchero nel sangue;
- Sepsis (infezione grave nel corpo e nel sangue)/shock settico (condizione medica grave che può portare a danno d'organo multiplo 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 condurre ad un'aumentata 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 mortale [per es. difficoltà nella respirazione, rapido abbassamento della pressione sanguigna, polso accelerato]);
- Insufficienza del fegato;
- Reazione della pelle, che può manifestare gravi bolle e screpolature della pelle (Sindrome di Stevens- Johnson).

Tigeciclina appartiene alla classe di antibiotici delle tetracicline e può causare eventi avversi simili. Tali effetti possono includere: eruzione fissa (che si può manifestare sotto forma di chiazze rotonde o ovali di cute arrossata e gonfia, pomfi (orticaria), prurito).

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. 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 Tygacil

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

Tygacil deve essere conservato a temperatura inferiore a 25°C. 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

Una volta che la polvere è stata discolta a formare una soluzione e questa diluita per l'uso, le deve essere somministrata immediatamente.

La soluzione di Tygacil 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 Tygacil

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

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

Descrizione dell'aspetto di Tygacil e contenuto della confezione

Tygacil 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 dieci flaconcini. 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 in un altro contenitore idoneo per l'infusione in ospedale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

Produttore

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Italia

Per qualsiasi informazione su Tygacil, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Tel:: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 1 100

Deutschland
PFIZER PHARMAGmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polka

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 5500

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvijā
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s
področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il MM/YYYY.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://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 usare Tygacil)

La polvere deve essere ricostituita con 5,3 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione, o di una soluzione di destrosio 50 mg/mL (5%) per infusione o di una soluzione per infusione di Ringer Lattato, per ottenere una concentrazione di 10 mg/mL di tigeciclina. Il flaoncino 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 flaoncino ed aggiunti ad una sacca per infusione endovenosa da 100 mL o a un altro contenitore idoneo per l'infusione (es. un flacone di vetro).

Per una dose da 100 mg, ricostituire utilizzando due flaoncini in una sacca per infusione endovenosa da 100 mL o in altro contenitore idoneo per l'infusione (es. un flacone di vetro).

(Nota: il flaoncino contiene un eccesso del 6%. Pertanto 5 mL della 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 la presenza di materiale corpuscolare e alterazione del colore (es. 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, o con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o con una soluzione di destrosio 50 mg/mL (5%) per infusione. L'iniezione attraverso questa linea comune deve essere eseguita con una soluzione per infusione compatibile con 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, alopéridolo, Ringer Lattato, lidocaina cloridrato, metoclopramide, morfina, noradrenalina, piperacillina/tazobactam (formulazione con EDTA), cloruro di potassio, propofolo, ranitidina cloridrato, teofillina e tobramicina.

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

Una volta ricostituita e diluita nella sacca o in altro contenitore idoneo per l'infusione (es. un flacone di vetro), tigeciclina deve essere utilizzata immediatamente.

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