

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tigeciclina Tecnigen 50 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de Tigeciclina Tecnigen contém 50 mg de tigeciclina. Após reconstituição, 1 ml contém 10 mg de tigeciclina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão (pó para perfusão).

Pó ou aglomerado laranja.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tigeciclina Tecnigen está indicado em adultos e em crianças a partir dos oito anos de idade no tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infeções complicadas da pele e tecidos moles (IcPTM), excluindo infeções do pé diabético (ver secção 4.4);
- Infeções complicadas intra-abdominais (IcIA).

Tigeciclina Tecnigen deve ser apenas utilizado em situações onde outros antibióticos alternativos não sejam adequados (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais referentes ao uso adequado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose recomendada para adultos é uma dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg de 12 em 12 horas durante 5 a 14 dias.

A duração da terapêutica deve ser determinada em função da gravidade, do local de infeção e da resposta clínica do doente.

Crianças e adolescentes (dos 8 aos 17 anos de idade)

A tigeciclina apenas pode ser utilizada no tratamento de doentes com idade igual ou superior a 8 anos, após a consulta de um médico com experiência adequada em gestão de doenças infecciosas.

Crianças com 8 a <12 anos de idade: 1,2 mg/kg de tigeciclina de 12 em 12 horas por via intravenosa, até uma dose máxima de 50 mg de 12 em 12 horas durante 5 a 14 dias.

Adolescentes com 12 a <18 anos de idade: 50 mg de tigeciclina de 12 em 12 horas durante 5 a 14 dias.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child Pugh A e Child Pugh B) não é necessário ajuste posológico.

Em doentes (incluindo doentes pediátricos) com compromisso hepático grave (Child Pugh C), a dose de tigeciclina deve ser diminuída em 50%. Em doentes adultos, a dose deve ser diminuída para 25 mg de 12 em 12 horas após a dose inicial de 100 mg. Os doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C) devem ser tratados com precaução e a resposta ao tratamento deve ser monitorizada (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou em doentes submetidos a hemodiálise (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de tigeciclina em crianças com idade inferior a 8 anos não foram estabelecidas. Não existe informação disponível. Tigeciclina Tecnigen não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 8 anos devido à descoloração dentária (ver secções 4.4 e 5.1).

Modo de administração

A tigeciclina é administrada apenas por perfusão intravenosa durante 30 a 60 minutos (ver secções 4.4 e 6.6). Em doentes pediátricos, a tigeciclina deve ser administrada, de preferência, por perfusão durante 60 minutos (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da reconstituição & diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Os doentes com hipersensibilidade aos antibióticos da classe das tetraciclina podem ter hipersensibilidade à tigeciclina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em estudos clínicos em infeções complicadas da pele e tecidos moles (IcPTM), infeções complicadas intra-abdominais (IcIA), infeções do pé diabético, pneumonia nosocomial e estudos em patogénios resistentes, tem sido observada uma taxa de mortalidade numericamente superior entre os doentes tratados com tigeciclina quando comparado com o tratamento comparador. As causas destas observações permanecem desconhecidas, mas não se pode excluir uma menor eficácia e segurança do que os comparadores do estudo.

Superinfecção

A deficiente cicatrização da ferida cirúrgica tem sido associada a superinfecção, em ensaios clínicos em doentes com infecção complicada intra-abdominal. Os doentes com deficiente cicatrização devem ser monitorizados para a deteção de superinfecção (ver secção 4.8).

Os doentes que desenvolvem superinfecções, em particular pneumonia nosocomial, parecem estar associados a resultados mais fracos. Os doentes devem ser monitorizados de perto relativamente ao desenvolvimento de superinfecção. Se, após o início da terapêutica com tigeciclina for identificado um foco de infeção que não seja infeção complicada da pele e tecidos moles ou infeção complicada intraabdominal deve ser considerada a instituição de uma terapêutica antibacteriana alternativa que tenha demonstrado ser eficaz no tratamento do tipo específico de infeção(ões) presente(s).

Anafilaxia

Têm sido notificados casos de reações anafiláticas/anafilactoides, potencialmente fatais, com a tigeciclina (ver secções 4.3 e 4.8).

Insuficiência hepática

Têm sido notificados casos de lesão hepática, com um padrão predominantemente colestático, em doentes em tratamento com tigeciclina, incluindo alguns casos de insuficiência hepática com um resultado fatal. Apesar da insuficiência hepática poder ocorrer em doentes tratados com tigeciclina devido a condições subjacentes ou medicação concomitante, deve ser considerada uma possível contribuição da tigeciclina (ver secção 4.8).

Antibióticos da classe das tetraciclina

Os antibióticos da classe das glicilciclina são estruturalmente semelhantes aos antibióticos da classe das tetraciclina. A tigeciclina pode causar reações adversas semelhantes às dos antibióticos da classe das tetraciclina. Tais reações podem incluir fotossensibilidade, pseudotumor cerebral, pancreatite e ação antianabólica que levou ao aumento do azoto ureico do sangue (AUS), azotemia, acidose e hiperfosfatemia (ver secção 4.8).

Pancreatite

Ocorreu pancreatite aguda, a qual pode ser grave (frequência: pouco frequente) associada ao tratamento com tigeciclina (ver secção 4.8). O diagnóstico de pancreatite aguda deverá ser considerado em doentes tratados com tigeciclina que desenvolvem sintomas clínicos, sinais, ou alterações laboratoriais sugestivas de pancreatite aguda. A maioria dos casos notificados surgiu após, pelo menos, uma semana de tratamento. Foram notificados casos em doentes sem fatores de risco conhecidos para pancreatite. Os doentes geralmente melhoram após descontinuação da tigeciclina. Deverá ser tida em consideração a interrupção do tratamento com tigeciclina em casos em que se suspeita de desenvolvimento de pancreatite.

Coagulopatia

A tigeciclina pode prolongar o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Adicionalmente, tem sido notificada hipofibrinogenemia com a utilização de tigeciclina. Por conseguinte, os parâmetros de coagulação do sangue, como o TP ou outro teste de anticoagulação apropriado,

incluindo o fibrinogénio no sangue, devem ser monitorizados antes do início do tratamento com tigeciclina e regularmente durante o tratamento. São recomendados cuidados especiais em indivíduos gravemente doentes e em doentes que também tomam anticoagulantes (ver secção 4.5).

Doenças subjacentes

A experiência da utilização da tigeciclina no tratamento de infeções em doentes com patologias graves subjacentes é limitada.

Em ensaios clínicos no tratamento de IcPTM, o tipo de infeção mais frequente nos doentes tratados com tigeciclina foi celulite (58,6%) seguido de abscessos major (24,9%). Doentes com patologia subjacente grave, tal como os imunocomprometidos, doentes com infeções ulcerosas de decúbito ou doentes que apresentavam infeções requerendo uma duração de tratamento superior a 14 dias (por exemplo, fascite necrosante), não foram incluídos. Foi incluído um número limitado de doentes com fatores de comorbilidade, tais como diabetes (25,8%), doença vascular periférica (10,4%), consumo de substâncias por via intravenosa (4,0%) e infeção VIH positiva (1,2%). A experiência no tratamento de doentes com bacteriemia concomitante é também limitada (3,4%). Assim, aconselha-se precaução no tratamento destes doentes. Os resultados de um grande estudo em doentes com infeção do pé diabético mostraram que a tigeciclina foi menos eficaz do que o comparador e, portanto, não se recomenda o uso da tigeciclina nestes doentes (ver secção 4.1).

Em ensaios clínicos no tratamento de IcIA, o tipo de infeção mais frequente nos doentes tratados com tigeciclina foi apendicite complicada (50,3%), seguida de outros diagnósticos notificados com menor frequência, tais como colecistite complicada (9,6%), perfuração intestinal (9,6%), abscesso intra-abdominal (8,7%), perfuração ulcerosa gástrica ou duodenal (8,3%), peritonite (6,2%) e diverticulite complicada (6,0%). Destes doentes, 77,8% apresentavam peritonite cirurgicamente aparente. Houve um número limitado de doentes com doença grave subjacente, tal como doentes imunocomprometidos, doentes com resultados na escala APACHE II > 15 (3,3%) ou com abscessos intra-abdominais múltiplos cirurgicamente aparentes (11,4%). A experiência relativa ao tratamento de doentes com bacteriemia concomitante é também limitada (5,6%). Assim, aconselha-se precaução no tratamento destes doentes.

Deve ser tida em consideração a utilização de terapêutica antibacteriana combinada quando a tigeciclina é administrada a indivíduos gravemente doentes com IcIA secundárias a perfuração intestinal clinicamente aparente ou doentes com sepsis incipiente ou choque séptico (ver secção 4.8).

O efeito da colestase na farmacocinética da tigeciclina não foi adequadamente estabelecido. A excreção biliar constitui aproximadamente 50% da excreção total da tigeciclina. Assim, doentes que apresentem colestase devem ser devidamente monitorizados.

A colite pseudomembranosa tem sido notificada com quase todos os agentes antibacterianos, podendo ser de gravidade moderada ou colocar a vida em risco. Assim, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia durante ou subsequentemente à administração de qualquer agente antibacteriano (ver secção 4.8).

A utilização de tigeciclina pode originar proliferação de organismos não suscetíveis, incluindo fungos. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante a terapêutica (ver secção 4.8).

Resultados de estudos com tigeciclina em ratos demonstraram descoloração óssea. A tigeciclina pode ser associada a descoloração permanente dos dentes em humanos, se utilizada durante o desenvolvimento dos dentes (ver secção 4.8).

População pediátrica

A experiência clínica da utilização de tigeciclina para o tratamento de infeções em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 8 anos é muito limitada (ver secções 4.8 e 5.1). Consequentemente, a utilização em crianças deve ser limitada aos casos clínicos em que não exista uma terapêutica antibacteriana alternativa disponível.

Náuseas e vômitos são reações adversas muito frequentes em crianças e adolescentes (ver secção 4.8). Deverá ser dada atenção a eventuais situações de desidratação. A tigeciclina deverá ser administrada a doentes pediátricos de preferência por perfusão durante 60 minutos.

É frequentemente notificada dor abdominal, tanto em crianças como em adultos. A dor abdominal pode indicar pancreatite. Caso o doente desenvolva uma pancreatite, o tratamento com tigeciclina deve ser descontinuado.

Os testes da função hepática, os parâmetros de coagulação, os parâmetros hematológicos, a amilase e a lipase devem ser avaliados antes do início do tratamento com tigeciclina, bem como regularmente durante o tratamento.

Tigeciclina Tecnigen não deve ser utilizado em crianças com menos de 8 anos de idade devido à falta de dados de segurança e eficácia neste grupo etário e porque a tigeciclina pode estar associada a descoloração dentária permanente (ver secções 4.2 e 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

A administração concomitante de tigeciclina e varfarina (25 mg em dose única) a indivíduos saudáveis resultou na diminuição da depuração da R-varfarina e da S-varfarina em 40% e 23%, e no aumento da área sob a curva (AUC) em 68% e 29%, respetivamente. O mecanismo desta interação ainda não é conhecido.

Os dados disponíveis não sugerem que esta interação possa originar alterações significativas da razão normalizada internacional (INR). No entanto, uma vez que a tigeciclina pode prolongar o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), testes de coagulação relevantes devem ser cuidadosamente avaliados quando a tigeciclina é administrada concomitantemente com anticoagulantes (ver secção 4.4). A varfarina não afetou o perfil farmacocinético da tigeciclina.

A tigeciclina não é extensamente metabolizada. Assim, não é previsível que a depuração da tigeciclina seja afetada por substâncias inibidoras ou indutoras da atividade das isoformas do CYP450. *In vitro*, a tigeciclina não é um inibidor competitivo nem um inibidor irreversível das enzimas do CYP450 (ver secção 5.2).

Quando administrada em adultos saudáveis nas doses recomendadas, a tigeciclina não afetou a taxa ou o grau de absorção, nem a depuração da digoxina (0,5 mg seguido de 0,25 mg diariamente). A digoxina não afetou o perfil farmacocinético da tigeciclina. Assim, não é necessário ajuste posológico quando a tigeciclina é administrada com a digoxina.

Em estudos *in vitro* não foi observado antagonismo entre a tigeciclina e outras classes de antibióticos frequentemente utilizadas.

O uso concomitante de antibióticos e contraceptivos orais pode reduzir a efetividade dos contraceptivos orais.

O uso concomitante da tigeciclina e de inibidores da calcineurina, como o tacrolímus ou a ciclosporina, pode resultar num aumento das concentrações séricas mínimas dos inibidores da calcineurina. Por conseguinte, as concentrações séricas dos inibidores da calcineurina devem ser monitorizadas durante o tratamento com tigeciclina de modo a evitar toxicidade dos medicamentos.

Baseado num estudo *in vitro*, a tigeciclina é um substrato da P-gp. A coadministração de inibidores da P-gp (por ex., o cetoconazol ou a ciclosporina) ou indutores da P-gp (por ex., a rifampicina) pode afetar a farmacocinética da tigeciclina (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tigeciclina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Tal como já é conhecido para os antibióticos da classe das tetraciclina, a tigeciclina também pode induzir danos permanentes nos dentes (descoloração e defeitos no esmalte) e um atraso nos processos de ossificação nos fetos, expostos *in útero* durante a 2ª metade da gestação, e em crianças menores de oito anos de idade devido ao enriquecimento dos tecidos com um elevado *turnover* de cálcio e formação de complexos de quelatos de cálcio (ver secção 4.4).

A tigeciclina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com tigeciclina.

Amamentação

Desconhece-se se a tigeciclina/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tigeciclina/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com tigeciclina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A tigeciclina não afetou o acasalamento ou a fertilidade em ratos em exposições até 4,7 vezes a dose diária humana, com base na AUC. Nos ratos fêmea, não houve

efeitos relacionados com o composto nos ovários ou ciclo estral em exposições até 4,7 vezes a dose diária humana, com base na AUC.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Podem ocorrer tonturas, o que poderá ter efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O número total de doentes IcPTM (infecções complicadas da pele e tecidos moles) e IcIA (infecções complicadas intra-abdominais) tratados com tigeciclina em ensaios clínicos de Fase 3 e 4 foi de 2393.

Em ensaios clínicos, as reações adversas mais frequentes emergentes do tratamento com o medicamento foram náusea reversível (21%) e vômitos (13%), que de uma maneira geral ocorreram precocemente (dias 1 ou 2 do tratamento) e geralmente foram de gravidade ligeira ou moderada.

As reações adversas notificadas com tigeciclina, incluindo ensaios clínicos e experiência pós-comercialização, estão tabeladas abaixo.

Lista tabelada de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Infeções e infestações		sepsis/choque séptico, pneumonia, abscesso, infeções		
Doenças do sangue e do sistema linfático		prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), prolongamento do tempo de protrombina (TP)	trombocitopenia, aumento da razão normalizada internacional (INR)	hipofibrinogenem
Doenças do sistema imunitário				
Doenças do metabolismo e da nutrição		hipoglicemia, hipoproteïnemia		
Doenças do sistema nervoso		tonturas		
Vasculopatias		flebite	tromboflebite	
Doenças gastrointestina	náusea, vômito,	dor abdominal, dispepsia, anorexia	pancreatite aguda (ver	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
is	diarreia		secção 4.4)	
Afeções hepatobiliares		aumento da aspartato aminotransferase (AST) no soro e aumento da alaninaminotransferase (ALT) no soro, hiperbilirrubinemia	icterícia, lesão hepática maioritariamente colestática	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido, erupção cutânea		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		cicatrização deficiente, reação no local de injeção, cefaleia	inflamação no local de injeção, dor no local de injeção, edema no local de injeção, flebite no local de injeção	
Exames Complementares de diagnóstico		aumento da amílase no soro, aumento do azoto ureico do sangue (AUS)		
*RAM identificada no período pós-comercialização				

Descrição de reações adversas selecionadas

Efeito de classe dos antibióticos

Colite pseudomembranosa a qual pode variar numa escala de gravidade de ligeira a potencialmente fatal (ver secção 4.4).

Crescimento exacerbado de organismos não-suscetíveis, incluindo fungos (ver secção 4.4).

Efeito de classe das tetraciclina

Os antibióticos da classe das glicilciclina são estruturalmente similares aos antibióticos da classe das tetraciclina. As reações adversas da classe das tetraciclina podem incluir fotossensibilidade, pseudotumor cerebral, pancreatite, e ação antianabólica a qual desencadeia AUS aumentado, azotemia, acidose, e hiperfosfatemia (ver secção 4.4).

A tigeciclina pode estar associada à descoloração permanente dos dentes, se usada durante o desenvolvimento da dentição (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos de IcPTM e IcIA de Fase 3 e 4, as reações adversas graves relacionadas com infeção foram mais frequentemente notificadas em indivíduos tratados com tigeciclina (7,1%) vs os comparadores (5,3%).

Foram observadas diferenças significativas na sepsis /choque séptico com tigeciclina (2,2%) vs os comparadores (1,1%).

A AST e a ALT anormais em doentes tratados com tigeciclina foram notificadas mais frequentemente no período pós-terapêutico que nos doentes tratados com o comparador, em que ocorreu mais frequentemente durante o período terapêutico.

Em todos os ensaios de Fase 3 e 4 (infeções complicadas da pele e tecidos moles (IcPTM) e nas infeções complicadas intra-abdominais (IcIA)) faleceram 2,4 % (54/2216) dos doentes tratados com tigeciclina e 1,7 % (37/2206) dos doentes tratados com comparadores ativos.

População pediátrica

A partir de dois estudos de farmacocinética ficaram disponíveis dados de segurança muito limitados (ver secção 5.2). Não foram observadas questões de segurança novas ou inesperadas com tigeciclina nestes estudos.

Num estudo de farmacocinética aberto de dose única ascendente, foi investigada a segurança da

tigeciclina em 25 crianças com idades compreendidas entre os 8 e os 16 anos que tinham recuperado recentemente de infeções. O perfil de reações adversas da tigeciclina nestes 25 indivíduos foi, em geral, consistente com o perfil relativo aos adultos.

A segurança da tigeciclina foi também investigada num estudo de farmacocinética aberto de dose múltipla ascendente em 58 crianças com idades compreendidas entre os 8 e os 11 anos com IcPTM(n=15), IcIA (n=24) ou pneumonia adquirida na comunidade (n=19). O perfil de reações adversas da tigeciclina nestes 58 indivíduos foi, em geral, consistente com o perfil relativo aos adultos, com exceção das náuseas (48,3%), vômitos (46,6%) e lípase sérica elevada (6,9%), que foram observados com maior frequência nas crianças do que nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe informação específica disponível sobre o tratamento de sobredosagem. A administração intravenosa de uma dose única de 300 mg de tigeciclina durante 60

minutos em voluntários saudáveis resultou num aumento da incidência de náusea e vômitos. A tigeciclina não é removida em quantidades significativas por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico, tetraciclina, Código ATC: J01AA12.

Mecanismo de ação

A tigeciclina, um antibiótico do grupo das gliciliclinas, inibe a tradução proteica em bactérias através da ligação à subunidade ribossomal 30S e bloqueio da entrada de moléculas amino-acyl tRNA para o local A do ribossoma. Tal previne a incorporação de resíduos de aminoácidos no alongamento das cadeias peptídicas.

De um modo geral, a tigeciclina é considerada um bacteriostático. Com 4 vezes a concentração inibitória mínima (MIC) foi observada uma redução 2-log da contagem de colónias com tigeciclina contra o *Enterococcus* spp., o *Staphylococcus aureus* e a *Escherichia coli*.

Mecanismo de resistência

A tigeciclina tem a capacidade de ultrapassar os dois mais importantes mecanismos de resistência às tetraciclina, proteção ribossomal e bomba de efluxo. Foi demonstrada resistência cruzada entre a tigeciclina e isolados resistentes à minociclina entre as *Enterobacteriaceae* devido a bombas de efluxo resistentes a multifármacos (RMF). Não há resistência cruzada ao nível do alvo entre a tigeciclina e a maioria das classes de antibióticos.

A tigeciclina é vulnerável a bombas de efluxo multifármaco cromossomicamente codificadas de

Proteae e *Pseudomonas aeruginosa*. Os agentes patogénicos da família *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp., e *Morganella* spp.) são geralmente menos suscetíveis à tigeciclina que outros membros da família *Enterobacteriaceae*. A diminuição da suscetibilidade em ambos os grupos foi atribuída à expressão excessiva de bombas de efluxo multifármaco AcrAB não específicas. A diminuição da suscetibilidade em *Acinetobacter baumannii* foi atribuída à expressão excessiva de bomba de efluxo AdeABC.

Limites

Os limites de Concentração inibitória mínima (MIC) estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

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

Streptococcus spp. que não o *S. pneumoniae* S ≤ 0,25 mg/L e R > 0,5 mg/L

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

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

(^) A tigeciclina tem atividade reduzida *in vitro* contra *Proteus*, *Providencia* e *Morganella* spp.

Para bactérias anaeróbias, existe evidência clínica de eficácia em infecções intra-abdominais polimicrobianas, mas não há correlação entre valores de MIC, dados PK/PD e resultado clínico.

Assim, não é atribuído um limite de suscetibilidade. De referir que as distribuições das MIC para os micro-organismos dos géneros *Bacteroides* e *Clostridium* apresentam grande variabilidade podendo ser superiores a 2 mg/L para a tigeciclina.

A evidência de eficácia clínica da tigeciclina contra *Enterococos* é limitada. No entanto, em ensaios clínicos as infecções intra-abdominais polimicrobianas demonstraram responder ao tratamento com tigeciclina.

Suscetibilidade

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e temporalmente para espécies selecionadas e é desejável a existência de informação local sobre resistências, particularmente aquando do tratamento de infecções graves. De acordo com a necessidade, deve procurar-se aconselhamento especializado quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente, em pelo menos alguns tipos de infecções, seja questionável.

Patogénio
Espécies Frequentemente Suscetíveis
<u>Aeróbias gram-positivas</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> grp.* (inclui <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> e <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Estreptococos do grupo Viridans
<u>Aeróbias gram-negativas</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Anaeróbias</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Espécies em que a resistência adquirida pode ser um problema
<u>Aeróbias gram-negativas</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> *

*Klebsiella pneumoniae**
Morganella morganii
Proteus spp.
Providencia spp.
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Anaeróbias

Bacteroides do grupo *fragilis*†

Organismos com resistência inerente

Aeróbias gram-negativas

Pseudomonas aeruginosa

* indica espécies contra as quais se considera que a atividade foi demonstrada de uma forma

satisfatória em estudos clínicos.

† ver secção anterior 5.1 *Limites*

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo sobre o intervalo QTc, aleatorizado, controlado por placebo e substância ativa, cruzado e com quatro braços de tratamento em 46 indivíduos saudáveis, não foi detetado um efeito significativo no intervalo QTc de uma dose única intravenosa de 50 mg ou 200 mg de tigeciclina.

População pediátrica

Num ensaio, sem ocultação, de dose múltipla ascendente, foi administrada tigeciclina (0,75, 1 ou 1,25 mg/kg) a 39 crianças com idades compreendidas entre os 8 e os 11 anos com IcIA ou IcPTM. Todos os doentes receberam tigeciclina por via intravenosa durante um mínimo de 3 dias consecutivos e, no máximo, 14 dias consecutivos, com a opção de passagem para um antibiótico oral a partir do dia 4, inclusive.

A cura clínica foi avaliada 10 a 21 dias após a administração da última dose do tratamento. O resumo dos resultados da resposta clínica da população com intenção de tratar modificada (mITT) é apresentado na tabela abaixo.

Cura clínica, população mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicação	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
IcIA	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
IcPTM	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Global	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Os dados de eficácia acima indicados deverão ser interpretados com precaução, uma vez que a administração concomitante de antibióticos foi autorizada neste estudo. Além disso, deverá também ser tido em consideração o reduzido número de doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A tigeciclina é administrada por via intravenosa tendo uma biodisponibilidade de 100%.

Distribuição

A ligação *in vitro* da tigeciclina às proteínas plasmáticas varia aproximadamente entre 71% a 89% em concentrações observadas em ensaios clínicos (0,1 a 1,0 mcg/ml). Estudos farmacocinéticos em animais e humanos demonstraram que a tigeciclina se distribui prontamente nos tecidos.

Em ratos tratados com doses únicas ou múltiplas de ¹⁴C-tigeciclina, a radioatividade foi

uniformemente distribuída para a maioria dos tecidos, com a exposição global mais elevada registada na medula óssea, glândulas salivares, tiroide, baço e rim. Em humanos, o volume de distribuição da tigeciclina no estado estacionário variou entre 500 a 700 L (7 a 9 L/kg), indicando que a tigeciclina é extensamente distribuída para além do volume plasmático e se concentra nos tecidos.

Não existem dados disponíveis acerca da capacidade da tigeciclina atravessar a barreira

hematoencefálica em humanos.

Em estudos de farmacologia clínica com utilização de regimes de dosagem terapêutica de 100 mg seguidos de 50 mg a cada 12h, a C_{max} em estado estacionário da tigeciclina no soro foi 866±233 ng/ml para infusões de 30 minutos e 634±97 ng/ml para infusões de 60 minutos. A AUC_{0-12h} em estado estacionário foi de 2349±850 ng•h/ml.

Biotransformação

Em média estima-se que menos de 20% de tigeciclina é metabolizada antes da excreção. Em

voluntários masculinos saudáveis, após a administração de ¹⁴C-tigeciclina, a tigeciclina inalterada foi o principal material de ¹⁴C marcado recuperado na urina e nas fezes, mas estavam também presentes um glucoronido, um metabolito N-acetil e um epímero de tigeciclina.

Estudos *in vitro* em microsomas de fígado humano indicam que a tigeciclina não inibe o metabolismo mediado por qualquer uma das seguintes 6 isoformas do citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4, por inibição competitiva. Adicionalmente, a tigeciclina não demonstrou dependência ao NADPH na inibição da CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A, sugerindo a ausência de inibição baseada no mecanismo destas enzimas CYP.

Eliminação

A recuperação da totalidade da radioatividade nas fezes e urina após a administração de ¹⁴C-tigeciclina indica que 59% da dose é eliminada através de excreção biliar/fecal e 33% é excretada na urina. Em suma, a via principal de eliminação da tigeciclina é a excreção biliar da tigeciclina inalterada. A glucuronidação e a excreção renal da tigeciclina inalterada são vias secundárias.

Após perfusão intravenosa a depuração total da tigeciclina é de 24 L/h. A depuração renal é de

aproximadamente 13% da depuração total. A tigeciclina demonstra uma eliminação poliexponencial do soro, com uma semivida terminal de eliminação média, após doses múltiplas, de 42 horas, embora exista uma elevada variabilidade interindividual.

Em estudos *in vitro* utilizando células Caco-2 indicam que a tigeciclina não inibe o fluxo de digoxina, sugerindo que a tigeciclina não é um inibidor da glicoproteína (P-

gp). Esta informação *in vitro* é consistente com a falta de efeito da tigeciclina na depuração da digoxina observada no estudo *in vivo* de interação de fármacos, descrito acima (ver secção 4.5).

A tigeciclina é um substrato da P-gp baseado num estudo *in vitro* utilizando uma linha de células que sobreexpressa a P-gp. Não é conhecido o potencial contributo do transportador mediado pela P-gp na disposição da tigeciclina *in vivo*. A coadministração de inibidores da P-gp (por ex., o cetoconazol ou a ciclosporina) ou indutores da P-gp (por ex., rifampicina) pode afetar a farmacocinética da tigeciclina.

Populações especiais

Compromisso hepático

A disponibilidade farmacocinética de uma dose única de tigeciclina não se alterou em doentes com compromisso hepático ligeiro. No entanto, a depuração sistémica da tigeciclina foi reduzida em 25% e 55% e a semivida da tigeciclina foi prolongada em 23% e 43% em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child Pugh B e C), respetivamente (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A disponibilidade farmacocinética de uma dose única de tigeciclina não se alterou em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <30 ml/min, n=6). No compromisso renal grave, a AUC foi 30% mais elevada que em indivíduos com uma função renal normal (ver secção 4.2).

Idosos

Não se verificaram diferenças globais significativas na farmacocinética entre indivíduos idosos saudáveis e indivíduos mais jovens (ver secção 4.2).

População pediátrica

A farmacocinética da tigeciclina foi investigada em dois estudos. O primeiro estudo recrutou crianças com idade compreendida entre os 8-16 anos (n=24), que receberam doses únicas de tigeciclina (0,5, 1 ou 2 mg/kg, até uma dose máxima de 50 mg, 100 mg e 150 mg, respetivamente) administrada por via intravenosa durante 30 minutos. O segundo estudo foi realizado em crianças com idade compreendida entre os 8 e os 11 anos, que receberam doses múltiplas de tigeciclina (0,75, 1 ou 1,25 mg/kg até uma dose máxima de 50 mg) de 12 em 12 horas administrada por via intravenosa durante 30 minutos. Não foi administrada uma dose de carga nestes estudos. Os parâmetros farmacocinéticos estão resumidos na tabela abaixo.

Dose Normalizada a Média de 1 mg/kg ± Desvio Padrão da Cmax e AUC da Tigeciclina em Crianças			
Idade (anos)	N	Cmax (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
Dose única			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Dose múltipla			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

* AUC_{0-∞} dose única, AUC_{0-12h} dose múltipla

A AUC_{0-12h} alcançada em adultos após a dose de carga recomendada de 100 mg e dose de 50 mg de 12 em 12 horas foi de, aproximadamente, 2500 ng•h/ml.

A análise farmacocinética da população de ambos os estudos identificou o peso corporal como uma covariável da depuração da tigeciclina em crianças com idade igual ou superior a 8 anos. Um regime posológico de 1,2 mg/kg de tigeciclina de 12 em 12 horas (até uma dose máxima de 50 mg de 12 em 12 horas) para crianças com idade compreendida entre 8 e <12 anos e de 50 mg de 12 em 12 horas para adolescentes com idade compreendida entre 12 e <18 anos resultaria, provavelmente, em exposições comparáveis às observadas em adultos tratados com o regime posológico aprovado.

Nestes estudos, foram observados em várias crianças, valores de C_{max} mais elevados do que nos doentes adultos. Deverá, por conseguinte, prestar-se atenção ao ritmo de perfusão da tigeciclina em crianças e em adolescentes.

Género

Não existiram diferenças clinicamente significativas na depuração da tigeciclina entre homens e mulheres. Estimou-se que a AUC é 20% mais elevada em mulheres que em homens.

Raça

Não existiram diferenças na depuração da tigeciclina baseadas na raça.

Peso

A depuração, a depuração normalizada para o peso e a AUC não diferiram apreciavelmente entre doentes com diferentes pesos corporais, incluindo os que apresentavam um peso \geq a 125 kg. A AUC foi 24 % menor em doentes com peso \geq a 125 kg. Não existem dados disponíveis para doentes com peso igual ou superior a 140 kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos e cães, a depleção/atrofia linfóide dos nódulos linfáticos, baço e timo, a diminuição dos eritrócitos, reticulócitos, leucócitos e plaquetas, em associação com hipocelularidade da medula óssea e efeitos adversos renais e gastrointestinais, foram observadas com a tigeciclina após exposição a 8 e 10 vezes da dose diária humana baseada na AUC em ratos e cães, respetivamente.

Estas alterações mostraram ser reversíveis duas semanas após a administração.

Observou-se descoloração óssea não reversível em ratos duas semanas após a administração.

Os resultados de estudos em animais indicam que a tigeciclina atravessa a placenta e é detetada em tecidos fetais. Em estudos de toxicidade reprodutiva com a tigeciclina observou-se a diminuição dos pesos fetais em ratos e coelhos (com atrasos associados na ossificação) e perda fetal em coelhos. A tigeciclina não foi teratogénica no rato ou no coelho. A tigeciclina não afetou o acasalamento ou a fertilidade em ratos após exposição até 4,7 vezes a dose diária humana com base na AUC. Nos ratos fêmea, não houve efeitos relacionados com o composto nos ovários ou ciclo estral após exposição até 4,7 vezes a dose diária humana com base na AUC.

Os resultados de estudos em animais que utilizaram tigeciclina ^{14}C -marcada indicam que a tigeciclina é excretada prontamente através do leite de ratos a amamentar. A limitada biodisponibilidade oral da tigeciclina é consistente com a

diminuta ou inexistente exposição sistémica à tigeciclina nas crias em amamentação como resultado da exposição através do leite materno.

Não foram efetuados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico da tigeciclina, mas estudos de genotoxicidade da tigeciclina a curto prazo foram negativos.

A administração intravenosa da tigeciclina por bólus foi associada a uma resposta histamínica em estudos animais. Estes efeitos foram observados com exposições de 14 e 3 vezes a dose diária humana baseada na AUC em ratos e cães, respetivamente.

Não foi observada evidência de fotossensibilidade em ratos após a administração de tigeciclina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Trealose

Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

As seguintes substâncias ativas não devem ser administradas simultaneamente com a tigeciclina através do mesmo conector em Y: Anfotericina B, anfotericina B complexo lipídico, diazepam, esomeprazol, omeprazol e soluções intravenosas que podem resultar num aumento de pH acima de 7.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Uma vez reconstituída e diluída, no saco ou outro recipiente para perfusão adequado (por ex. frasco de vidro), a tigeciclina deve ser utilizada imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Para condições de conservação do medicamento após reconstituição ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de 10 ml em vidro transparente Tipo 1 com rolhas de borracha bromobutílica cinzentas de 20 mm e tampa de alumínio/plástico do tipo "flip-off". Tigeciclina Tecnigen é distribuído em embalagens contendo 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó deve ser reconstituído com 5,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de dextrose 50 mg/ml (5%) ou solução injetável de Lactato de Ringer para obter uma concentração de 10 mg/ml de tigeciclina. O frasco para injetáveis deve ser agitado suavemente até à dissolução do medicamento. Em seguida, devem ser imediatamente retirados do frasco para injetáveis 5 ml da solução reconstituída e adicionados a um saco de 100 ml para administração intravenosa ou outro recipiente para perfusão adequado (por ex. frasco de vidro).

Para uma dose de 100 mg, reconstituir usando dois frascos para injetáveis para um saco de 100 ml para administração intravenosa ou outro recipiente para perfusão adequado (por ex., frasco de vidro). Nota: O frasco para injetáveis contém uma sobrecarga de 6%. Assim, 5 ml de solução reconstituída equivalem a 50 mg de substância ativa.

A solução reconstituída deve ser amarelo-alaranjada, caso contrário deve ser rejeitada. Os produtos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente antes da administração para avaliar a presença de partículas e descoloração (por ex., coloração verde ou preta).

A tigeciclina deve ser administrada por via intravenosa através de um sistema de perfusão exclusivo ou de um conector em Y. Se for utilizado o mesmo sistema para perfusão sequencial de diferentes fármacos, o sistema de perfusão deve ser limpo, antes e depois da perfusão de tigeciclina, com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou solução injetável de dextrose 50 mg/ml (5%). A injeção deve ser feita com uma solução para perfusão compatível com a tigeciclina e quaisquer outros medicamentos, administrados através deste sistema de perfusão comum (ver secção 6.2).

Este medicamento é para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Soluções intravenosas compatíveis incluem: solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de dextrose 50 mg/ml (5%) e solução injetável de Lactato de Ringer.

Quando administrado através de um conector em Y, a compatibilidade da tigeciclina diluída em solução injetável de cloreto de sódio 0,9% é demonstrada com os seguintes medicamentos ou solventes: dobutamina, cloridrato de dopamina, gentamicina, Lactato de Ringer, metoclopramida, norepinefrina, piperacilina/tazobactam (formulação com EDTA), cloreto de potássio, propofol e tobramicina.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM
20-02-2021
INFARMED

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO