

*AfME SMPC template French Version 1.1, 09/2012*  
*Rev. 0*



Tygacil 50 mg, Poudre pour solution pour perfusion.  
Boîte de 10 flacons

Tigécycline

Date : 22/09/2016, V0.03

EU  
Tunisia

## Mention Légale Longue

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tygacil 50 mg, poudre pour solution pour perfusion.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Tygacil de 5 ml contient 50 mg de tigécycline. Après reconstitution, 1 ml de solution contient 10 mg de tigécycline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion (poudre pour perfusion).

Poudre lyophilisée orange (sous forme libre ou agglomérée).

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Tygacil est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4).
- Infections intra-abdominales compliquées (IIAC).

Tygacil ne doit être utilisé qu'en l'absence d'antibiothérapie alternative appropriée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La posologie recommandée chez l'adulte est une dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

La durée du traitement dépend de la sévérité et du site de l'infection ainsi que de la réponse clinique du patient.

*Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est justifiée chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child Pugh A et score Child Pugh B).

Chez les patients (y compris pédiatriques) avec une insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C), la dose de Tygacil doit être réduite de 50 %. La dose adulte doit être réduite à 25 mg toutes les 12 heures après la dose de charge de 100 mg. Le traitement des patients avec une insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C) doit être effectué avec précaution et en surveillant la réponse au traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou traités par hémodialyse (voir rubrique 5.2).

#### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

Tygacil est réservé aux patients âgés de 8 ans et plus après consultation d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.

Enfants âgés de 8 à < 12 ans : 1,2 mg/kg de tigécycline toutes les 12 heures par voie intraveineuse jusqu'à une dose maximale de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

Adolescents âgés de 12 à < 18 ans : 50 mg de tigécycline toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

Enfants âgés de moins de 8 ans :

Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans en raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette tranche d'âge et du fait du risque de coloration des dents (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### Mode d'administration :

Tygacil est administré uniquement par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes (voir rubriques 4.4 et 6.6).

La tigécycline doit de préférence être administrée par perfusion de 60 minutes chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les patients allergiques aux antibiotiques de la classe des tétracyclines peuvent être allergiques à la tigécycline.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Au cours des études cliniques menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), les infections intra-abdominales compliquées (IIAC), les infections cutanées du pied chez les patients diabétiques, les pneumonies nosocomiales et au cours des études sur des infections dues à des bactéries résistantes, un taux de mortalité plus élevé a été observé chez les patients traités par Tygacil par rapport à ceux traités avec les comparateurs.

Les causes de ces résultats n'ont pas été identifiées, mais une efficacité moindre que celle des comparateurs ne peut être exclue.

### Surinfection

Dans les essais cliniques menés chez des patients ayant une infection intra-abdominale compliquée, un retard de cicatrisation de la plaie chirurgicale a été associé à une surinfection. Un patient chez qui est constaté un retard de cicatrisation doit être surveillé afin de détecter une surinfection (voir rubrique 4.8).

Les patients chez qui surviennent des surinfections, notamment des pneumonies nosocomiales, semblent avoir une évolution plus défavorable. La survenue d'une surinfection doit être étroitement surveillée. Si un foyer infectieux différent d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou d'une infection intra-abdominale compliquée, est mis en évidence après le début du traitement par Tygacil, une autre antibiothérapie ayant fait la preuve de son efficacité dans le traitement de cette nouvelle infection, doit être envisagée.

Tygacil n'est indiqué que chez l'adulte dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, et des infections intra-abdominales compliquées. L'utilisation de Tygacil dans des indications non approuvées est déconseillée.

### Anaphylaxie

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportées avec la tigécycline (voir rubriques 4.3 et 4.8).

### Insuffisance hépatique

Des cas d'atteinte hépatique, principalement d'aspect cholestatique, et quelques cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par la tigécycline. Bien qu'une insuffisance hépatique puisse survenir chez les patients traités par la tigécycline en raison des affections sous-jacentes ou des médicaments concomitants, une possible contribution de la tigécycline doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

### Antibiotiques de la classe des tétracyclines

La structure des antibiotiques du groupe des glycylyclines est similaire à celle des antibiotiques de la classe des tétracyclines. La tigécycline peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux des antibiotiques de la classe des tétracyclines. Ces effets peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie (voir rubrique 4.8).

### Pancréatite

Des cas de pancréatite aiguë, pouvant être graves, ont été rapportés (de façon peu fréquente) lors du traitement par la tigécycline (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de pancréatite aiguë doit être évoqué chez des patients sous tigécycline développant des symptômes, signes cliniques ou des anomalies biologiques évocateurs d'une pancréatite aiguë. La plupart des cas rapportés sont apparus après au moins une semaine de traitement. Des cas ont été rapportés chez des patients sans facteur de risque connu de pancréatite. Habituellement, l'état des patients s'améliore après l'arrêt de la tigécycline. En cas de suspicion de pancréatite, l'arrêt du traitement par la tigécycline doit être envisagé.

## Pathologies sous-jacentes

Les données concernant l'utilisation de la tigécycline dans le traitement d'infections survenant chez les patients ayant des pathologies sous-jacentes sévères, sont limitées.

Dans les études cliniques menées dans les ICPTM infections compliquées de la peau et des tissus mous, l'infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était la cellulite (58,6 %), suivie des abcès majeurs (24,9 %). N'ont pas été inclus les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels les immuno-déprimés, les patients avec ulcère de decubitus infecté ou les patients dont l'infection nécessite un traitement de plus de 14 jours (par exemple une fasciite nécrosante). Le nombre de patients inclus avec des facteurs de co-morbidité tels que diabète (25,8 %), maladie vasculaire périphérique (10,4 %), toxicomanie intraveineuse (4,0 %) et infection par le VIH (1,2 %), était restreint. L'expérience est aussi limitée dans le traitement des patients avec bactériémie concomitante (3,4 %). Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline. Les résultats d'une large étude menée chez des patients atteints d'une infection du pied diabétique, ont montré que la tigécycline était moins efficace que le comparateur. Par conséquent, la tigécycline ne doit pas être utilisée chez ces patients (voir rubrique 4.1).

Dans les études cliniques menées dans les IIAc infections intra-abdominales compliquées, l'infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était l'appendicite compliquée (50,3 %), suivie par d'autres infections moins fréquemment rapportées telles que les cholécystites compliquées (9,6 %), les perforations intestinales (9,6 %), les abcès intra-abdominaux (8,7 %), les perforations d'ulcère gastrique ou duodéal (8,3 %), les péritonites (6,2 %) et les complications de diverticulite (6,0 %). Parmi ces patients, 77,8 % avaient une péritonite constatée en per opératoire. Les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels que les patients immunodéprimés, les patients avec un score APACHE II > 15 (3,3 %) ou avec des abcès intra-abdominaux multiples constatés chirurgicalement (11,4 %) étaient en nombre limité. L'expérience chez les patients présentant une bactériémie concomitante est également restreinte (5,6 %). Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline.

L'association de la tigécycline à d'autres antibiotiques doit être envisagée lors de traitement de patients sévères ayant une IIAc infection intra-abdominale compliquée (IIAc) secondaire à une perforation intestinale cliniquement décelable ainsi que lors de traitement de patients ayant un début de sepsis ou étant en choc septique (voir rubrique 4.8).

L'effet de la cholestase sur la pharmacocinétique de la tigécycline n'a pas été clairement établi. L'excrétion biliaire représente approximativement 50 % de l'excrétion totale de la tigécycline. Par conséquent, les patients présentant une cholestase doivent être étroitement surveillés.

Le temps de prothrombine ou tout autre test de coagulation approprié doit être utilisé pour surveiller les patients sous anticoagulant traités par tigécycline (voir rubrique 4.5).

Des cas de colites pseudomembraneuses de sévérité légère à mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés avec presque tous les antibiotiques. Par conséquent, il est important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou au décours du traitement antibiotique (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de la tigécycline peut entraîner une croissance excessive de micro-organismes résistants, dont les champignons.

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement, et des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection (voir rubrique 4.8).

Les résultats des études sur la tigécycline menées chez le rat ont mis en évidence une coloration osseuse. Chez l'homme, l'administration de la tigécycline pendant la période de développement dentaire peut provoquer une coloration permanente des dents (voir rubrique 4.8).

### *Population pédiatrique*

L'expérience clinique avec l'utilisation de la tigécycline dans le traitement des infections chez les patients pédiatriques âgés de 8 ans et plus est très limitée (voir rubriques 4.8 et 5.1). Par conséquent, l'utilisation chez l'enfant doit se limiter aux situations cliniques où aucun autre antibiotique n'est disponible.

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables très fréquents chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.8). Une attention particulière doit être accordée au risque de déshydratation. La tigécycline doit de préférence être administrée par perfusion de 60 minutes chez les patients pédiatriques.

Les douleurs abdominales sont fréquemment rapportées chez l'enfant et chez l'adulte. Les douleurs abdominales peuvent évoquer une pancréatite. En présence d'une pancréatite, le traitement par tigécycline doit être interrompu.

Les tests de la fonction hépatique, les paramètres de coagulation, les paramètres hématologiques, l'amylase et la lipase doivent être surveillés avant l'instauration du traitement par tigécycline et régulièrement pendant le traitement.

Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans en raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette tranche d'âge et parce que la tigécycline peut être associée à une coloration définitive des dents (voir rubriques 4.2 et 4.8).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'administration concomitante de tigécycline et de warfarine (25 mg en dose unique) chez des volontaires sains a entraîné une diminution de la clairance de la R-warfarine et de la S-warfarine de 40 % et 23 %, respectivement, et une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 68 % et 29 %, respectivement. Le mécanisme de cette interaction n'est toujours pas élucidé. Les données disponibles ne suggèrent pas que cette interaction puisse être responsable de modifications significatives de l'INR. Cependant, étant donné que la tigécycline peut prolonger à la fois le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activé (TCA), les tests de coagulation appropriés doivent être étroitement surveillés lorsque la tigécycline est administrée chez des patients sous anticoagulants (voir rubrique 4.4). La warfarine n'a pas eu d'effet sur le profil pharmacocinétique de la tigécycline.

La tigécycline est faiblement métabolisée. Par conséquent, la clairance de la tigécycline ne devrait pas être modifiée par des substances actives inhibant ou induisant l'activité des isoformes du CYP450. *In vitro*, la tigécycline n'est ni un inhibiteur compétitif ni un inhibiteur irréversible des enzymes du CYP450 (voir rubrique 5.2).

L'administration de la tigécycline à la posologie recommandée chez le volontaire sain, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine (donnée à la posologie de 0,5 mg suivi de 0,25 mg/j) ou sur sa clairance. La digoxine n'affecte pas le profil pharmacocinétique de la tigécycline. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque la tigécycline est administrée en association avec la digoxine.

Dans les études *in vitro*, il n'a pas été observé d'antagonisme entre la tigécycline et d'autres classes d'antibiotiques fréquemment utilisées.

L'utilisation concomitante d'antibiotiques et de contraceptifs oraux peut diminuer l'efficacité de ces contraceptifs.

Sur la base d'une étude *in vitro*, la tigécycline est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (comme le kétoconazole ou la ciclosporine) ou d'inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine) pourrait affecter la pharmacocinétique de la tigécycline (voir rubrique 5.2).

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la tigécycline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Comme les antibiotiques de la classe des tétracyclines, la tigécycline peut entraîner des anomalies dentaires irréversibles (coloration des dents et hypoplasie de l'émail dentaire) de même qu'un retard du processus d'ossification chez le fœtus, exposé *in utero* durant la seconde partie de la grossesse, et chez les enfants de moins de 8 ans en raison d'un enrichissement des tissus à fort taux de renouvellement calcique et de la formation de complexes chélateurs de calcium (voir rubrique 4.4). La tigécycline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la tigécycline.

##### Allaitement

On ne sait pas si la tigécycline/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la tigécycline/métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la tigécycline, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

##### Fécondité

La tigécycline n'a affecté ni l'accouplement ni la fertilité chez les rats exposés à des doses allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'Aire sous la courbe (ASC). Chez les rates, il n'y avait pas d'effets liés au produit sur les cycles ovariens ou utérins à des expositions allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'Aire sous la courbe (ASC).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets de la tigécycline sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des vertiges peuvent survenir et avoir un effet sur la conduite et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

#### **4.8 Effets indésirables**

##### a. Résumé du profil de sécurité

Au total, 2393 patients ayant une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou une infection intra-abdominale compliquée ont été traités par la tigécycline dans les études cliniques de phase 3 et de phase 4.

Dans les essais cliniques, les événements indésirables émergents liés au traitement médicamenteux les plus fréquents étaient des nausées (21 %) et des vomissements (13 %). Ils étaient réversibles, d'intensité légère à modérée et survenaient généralement précocement (après 1 à 2 jours de traitement).

Les effets indésirables rapportés avec la tigécycline au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

##### Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		sepsis/ choc septique, pneumonie, abcès, infections		
Affections hématologiques et du système lymphatique		allongement du temps de céphaline activé (TCA), allongement du temps de prothrombine (TP)	thrombocytopénie, augmentation de l'INR (International Normalized Ratio)	hypofibrinogénémie
Affections du système immunitaire				réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes* (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hypoglycémie, hypoprotéinémie		
Affections du système nerveux		sensations vertigineuses		
Affections vasculaires		phlébite	thrombophlébite	
Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements, diarrhée	douleur abdominale, dyspepsie, anorexie	pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4)	
Affections hépatobiliaires		augmentation du taux sérique d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT), hyperbilirubinémie	ictère, atteinte hépatique principalement cholestatique	insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, rash		réactions cutanées sévères notamment syndrome de Stevens-Johnson*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		retard de cicatrisation, réaction au site d'injection, céphalée	inflammation, douleur, œdème et phlébite au site d'injection	



Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Investigations		augmentation du taux sérique d'amylase, augmentation de l'azote uréique sanguin (BUN)		
*Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation				

### Description de certains effets indésirables

#### *Effets de classe des antibiotiques*

Colites pseudomembraneuses de sévérité légère à mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

Croissance excessive de micro-organismes résistants, dont les champignons (voir rubrique 4.4).

#### *Effets de classe des tétracyclines :*

La structure des antibiotiques du groupe des glycylyclines est similaire à celle des antibiotiques de la classe des tétracyclines. Les effets indésirables de la classe des tétracyclines peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie (voir rubrique 4.4).

L'administration de la tigécycline pendant la période de développement dentaire peut provoquer une coloration permanente des dents (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques de phase 3 et 4 menées dans les ICPTM et les IIAC, les effets indésirables graves liés aux infections ont été plus fréquents chez les patients traités par la tigécycline (7,1 %) que chez les patients recevant les traitements comparateurs (5,3 %). Des différences significatives ont été observées concernant le sepsis/choc septique entre la tigécycline (2,2 %) et les comparateurs (1,1 %).

Chez les patients traités par tigécycline, les anomalies des ASAT et des ALAT ont été plus fréquemment rapportées après le traitement alors que chez les patients recevant les traitements comparateurs, elles ont été plus fréquemment rapportées pendant le traitement.

Dans l'ensemble des études de phases 3 et 4 (menées dans les ICPTM et les IIAC), le taux de décès a été de 2,4 % (54/2216) chez les patients traités par tigécycline et 1,7 % (37/2206) chez les patients traités par des comparateurs actifs.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucune information spécifique disponible sur la conduite à tenir en cas de surdosage. L'administration intraveineuse de tigécycline en dose unique de 300 mg sur 60 minutes chez des volontaires sains a entraîné une augmentation de la fréquence des nausées et vomissements. La tigécycline n'est pas éliminée en quantité significative par hémodialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques pour usage systémique, tétracyclines, code ATC : J01AA12.

#### Mode d'action

La tigécycline, antibiotique du groupe des glycylicyclines, inhibe la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S et en bloquant l'entrée d'ARNt amino-acyl dans le site A du ribosome. Ceci empêche l'incorporation des résidus acides aminés dans les chaînes peptidiques en formation.

Généralement, la tigécycline est considérée comme bactériostatique. A une concentration égale à 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI), une réduction de 2 log du nombre de colonies a été observée avec la tigécycline pour *Enterococcus* sp, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*.

#### Mécanisme de résistance

La tigécycline est capable de surmonter les deux principaux mécanismes de résistance aux tétracyclines : la protection ribosomiale et l'efflux. Il a été montré que la résistance croisée entre la tigécycline et la minocycline pour les *Enterobacteriaceae* est due aux pompes d'efflux multi-drogues. Il n'y a pas de résistance croisée au niveau du site d'action entre la tigécycline et la plupart des classes antibiotiques.

La tigécycline est sensible aux pompes d'efflux multi-drogues codées par des gènes chromosomiques des *Proteae* et de *Pseudomonas aeruginosa*. Les agents pathogènes des *Proteae* (*Proteus* sp, *Providencia* sp et *Morganella* sp) sont généralement moins sensibles à la tigécycline que les autres *Enterobacteriaceae*.

La surexpression des pompes d'efflux AcrAB et AdeABC sont responsables de la diminution de la sensibilité, respectivement des *Proteae* et *Pseudomonas aeruginosa*, et de *Acinetobacter baumannii*.

#### Concentrations critiques

Les concentrations critiques déterminées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

*Staphylococcus* sp : S ≤ 0,5 mg/l et R > 0,5 mg/l

*Streptococcus* sp autres que *S. pneumoniae* : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l

*Enterococcus* sp : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l

*Enterobacteriaceae* : S ≤ 1<sup>(c)</sup> mg/l et R > 2 mg/l.

<sup>(c)</sup> La tigécycline a une activité *in vitro* diminuée vis-à-vis des *Proteus*, *Providencia*, et *Morganella* sp.

Il a été constaté une efficacité clinique sur les bactéries anaérobies dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes, mais sans corrélation entre les valeurs des CMI, les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie et les résultats cliniques. Par conséquent, aucune

concentration critique pour les bactéries anaérobies n'est proposée. Il est à noter que les distributions de CMI pour les bactéries des genres *Bacteroides* et *Clostridium* sont larges et peuvent comprendre des valeurs supérieures à 2mg/l de tigécycline.

L'efficacité clinique de la tigécycline sur les entérocoques est peu démontrée. Une efficacité clinique a cependant été observée dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes.

### Spectre d'activité antibactérienne

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

<b>Classes</b>
<b>Espèces habituellement sensibles :</b>
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus</i> sp† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Groupe des <i>Streptococcus anginosus</i> * (dont <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> et <i>S. constellatus</i> ) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptocoques du groupe viridans  <u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *  <u>Anaérobies</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> sp† <i>Prevotella</i> sp
<b>Espèces inconstamment sensibles</b>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> sp <i>Providencia</i> sp <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Anaérobies</u> Groupe des <i>Bacteroides fragilis</i> †

<b>Classes</b>
<b>Espèces naturellement résistantes</b>
<u>Aérobies à Gram négatif</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

† Voir rubrique 5.1, concentrations critiques ci-dessus.

#### Electrophysiologie cardiaque

Lors d'une étude transversale sur l'intervalle QTc, randomisée, contrôlée versus placebo et versus un agent actif, à quatre bras et portant sur 46 volontaires sains, aucun effet significatif d'une dose unique de 50 mg ou 200 mg de tigécycline en intraveineuse n'a été détecté sur l'intervalle QTc.

#### Population pédiatrique

Dans une étude menée en ouvert à doses multiples croissantes, 39 enfants âgés de 8 à 11 ans qui présentaient une IIAC ou une ICPTM, ont reçu de la tigécycline (0,75, 1 ou 1,25 mg/kg). Tous les patients ont reçu la tigécycline en IV pendant au moins 3 jours consécutifs et jusqu'à 14 jours consécutifs maximum, avec la possibilité de poursuivre le traitement par un antibiotique administré par voie orale à partir du quatrième jour.

La guérison clinique a été évaluée entre 10 et 21 jours après l'administration de la dernière dose du traitement. Le résumé de la réponse clinique dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) est présenté dans le tableau suivant.

<b>Guérison clinique, population mITT</b>			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indication	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
IIAC	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)
Total	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Les données d'efficacité présentées ci-dessus doivent être analysées avec précaution car des traitements antibiotiques concomitants étaient autorisés dans cette étude. Par ailleurs, le faible nombre de patients doit également être pris en compte.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

La tigécycline est administrée par voie intraveineuse et sa biodisponibilité est donc de 100 %.

#### Distribution

*In vitro*, la liaison de la tigécycline aux protéines plasmatiques est comprise entre 71 % et 89 % quand elle est mesurée à des concentrations comparables à celles observées dans les études cliniques (0,1 à 1,0 µg/ml). Des études pharmacocinétiques menées chez l'animal et chez l'homme ont montré que la tigécycline était largement distribuée dans l'organisme.

Chez des rats recevant des doses uniques ou répétées de <sup>14</sup>C-tigécycline, la radioactivité était bien répartie dans la plupart des tissus, l'exposition totale la plus élevée étant retrouvée dans la moelle osseuse, les glandes salivaires, la thyroïde, la rate et les reins. Chez l'homme, le volume de distribution de la tigécycline à l'état d'équilibre est en moyenne de 500 à 700 l (7 à 9 l/kg), indiquant une large diffusion de la tigécycline dans le compartiment extra-vasculaire.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur le passage éventuel de la tigécycline à travers la barrière hémato-encéphalique chez l'homme.

Dans les études de pharmacologie clinique utilisant le schéma posologique préconisé : dose initiale de charge de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures, la  $C_{max}$  sérique de la tigécycline observée à l'état d'équilibre est de  $866 \pm 233$  ng/ml quand la tigécycline est perfusée en 30 minutes et de  $634 \pm 97$  ng/ml avec des perfusions en 60 minutes. L' $ASC_{0-12h}$  à l'état d'équilibre est de  $2349 \pm 850$  ng.h/ml.

#### Biotransformation

La tigécycline est faiblement métabolisée (moins de 20 %). Les études réalisées chez le volontaire sain et utilisant la  $^{14}C$ -tigécycline, montrent que celle-ci est excrétée par voies rénale et fécale essentiellement sous forme inchangée. Un métabolite glucuronide et N-acétyl ainsi qu'un épimère de la tigécycline sont également retrouvés dans les excréments.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains relatent que la tigécycline ne montre pas de potentiel inhibiteur compétitif pour les 6 isoformes suivants du cytochrome P450 (CYP) : 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. De plus, l'inhibition des cytochromes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A ne dépend pas de la NADPH, ce qui suggère l'absence d'inhibition compétitive de ces enzymes.

#### Élimination

Le bilan d'excrétion réalisé en utilisant la  $^{14}C$ -tigécycline indique qu'environ 59 % de la dose sont éliminés par excrétion biliaire/fécale, et 33 % sont excrétés par voie rénale. Globalement, la principale voie d'élimination de la tigécycline est l'excrétion biliaire sous forme inchangée. La glucuronidation et l'excrétion rénale de la tigécycline inchangée sont des voies secondaires.

La clairance totale de la tigécycline est de 24 l/h après perfusion intraveineuse. La clairance rénale est égale à environ 13 % de la clairance totale. L'élimination de la tigécycline dans le sérum, après doses répétées, suit une courbe poly-exponentielle. Une demi-vie moyenne d'élimination terminale de 42 heures est observée, avec une variabilité interindividuelle importante.

Les études *in vitro* utilisant des cellules Caco-2 indiquent que la tigécycline n'inhibe pas le flux de digoxine, suggérant que la tigécycline n'est pas un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Cette information *in vitro* est cohérente avec l'absence d'effet de la tigécycline sur l'exposition de la digoxine observée dans l'étude d'interaction *in vitro* décrite ci-dessus (voir rubrique 4.5).

La tigécycline est un substrat de la P-gp d'après une étude utilisant une lignée cellulaire surexprimant la P-gp. L'implication éventuelle de la protéine de transport P-gp sur la distribution de la tigécycline n'est pas connue. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (comme le kétoconazole ou la ciclosporine) ou d'inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine) pourrait affecter la pharmacocinétique de la tigécycline.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique de la tigécycline après administration d'une dose unique n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Cependant, chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score Child Pugh B ou C), la clairance systémique de la tigécycline est réduite de 25 % et 55 %, et sa demi-vie prolongée, respectivement de 23 % et 43 % (voir rubrique 4.2).

##### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique de la tigécycline après administration d'une dose unique n'est pas modifiée chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min, n = 6). En cas

d'insuffisance rénale sévère, l'ASC était 30 % plus importante que chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

#### *Personnes âgées*

Aucune modification de la pharmacocinétique n'a été observée chez les sujets âgés en bonne santé comparativement aux sujets jeunes (voir rubrique 4.2).

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique de la tigécycline a été étudiée dans deux études. La première étude a inclus des enfants âgés de 8 à 16 ans (n=24) qui ont reçu des doses uniques de tigécycline (0,5, 1, ou 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 50 mg, 100 mg et 150 mg, respectivement) administrées par voie intraveineuse pendant 30 minutes. La seconde étude a été réalisée chez des enfants âgés de 8 à 11 ans qui ont reçu toutes les 12 heures des doses répétées de tigécycline (0,75, 1, ou 1,25 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 50 mg) administrées par voie intraveineuse pendant 30 minutes. Aucune dose de charge n'a été administrée durant ces études. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le tableau ci-dessous.

<b>Moyenne ± Ecart Type de Dose Normalisée de Tigécycline à 1 mg/kg. C<sub>max</sub> et ASC chez les Enfants</b>			
Age (années)	N	C <sub>max</sub> (ng/ml)	ASC (ng•h/ml)*
<b>Dose unique</b>			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
<b>Doses répétées</b>			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* dose unique ASC <sub>0-∞</sub> , doses répétées ASC <sub>0-12h</sub>			

Chez les adultes, l'ASC<sub>0-12h</sub> cible après administration de la dose de charge recommandée de 100 mg suivie de 50 mg toutes les 12 heures, était approximativement de 2500 ng•h/ml.

L'analyse pharmacocinétique de population des deux études a identifié le poids corporel comme une covariable de la clairance de la tigécycline chez les enfants âgés de 8 ans et plus. Il est attendu qu'avec un schéma posologique de 1,2 mg/kg de tigécycline toutes les 12 heures (jusqu'à une dose maximale de 50 mg toutes les 12 heures) chez l'enfant âgé de 8 à moins de 12 ans, et de 50 mg toutes les 12 heures chez l'adolescent de 12 à moins de 18 ans, des expositions comparables soient obtenues par rapport à celles observées chez l'adulte traité avec le schéma posologique approuvé.

Des valeurs de C<sub>max</sub> supérieures à celles des patients adultes ont été observées chez plusieurs enfants dans ces études. Par conséquent, la vitesse de perfusion de la tigécycline doit être ajustée avec soin chez l'enfant et l'adolescent.

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement significative concernant la clairance de la tigécycline n'a été constatée entre les hommes et les femmes. La valeur de l'ASC a été estimée plus élevée de 20 % chez la femme que chez l'homme.

#### *Groupe ethnique*

Aucune différence concernant la clairance de la tigécycline n'a été constatée en fonction de l'origine ethnique des sujets.

### *Poids*

La clairance, la clairance rapportée au poids, et l'ASC n'étaient pas notablement différentes parmi les patients de poids différents, notamment ceux pesant 125 kg ou plus. L'ASC était 24 % plus basse chez les patients pesant 125 kg ou plus. Aucune donnée n'est disponible pour les patients pesant 140 kg ou plus.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Dans les études de toxicité après administration répétée menées chez le rat et le chien, une déplétion lymphoïde ou une atrophie des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, une diminution des érythrocytes, réticulocytes, leucocytes et plaquettes, associée à une hypocellularité de la moelle osseuse, ainsi que des effets indésirables rénaux et digestifs, ont été constatés avec la tigécycline à des expositions 8 et 10 fois plus élevées, respectivement chez le rat et le chien, que l'ASC obtenue chez l'homme après administration de la dose quotidienne. Ces modifications se sont révélées réversibles après deux semaines de traitement.

Chez le rat, une coloration des os, non réversible après deux semaines de traitement, a été observée.

Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que la tigécycline traverse le placenta et est retrouvée dans les tissus fœtaux. Dans les études de toxicité sur la reproduction, l'administration de tigécycline chez le rat et le lapin était associée à une diminution du poids des fœtus (avec des retards d'ossification) et à une perte de fœtus chez le lapin. La tigécycline n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin. La tigécycline n'a affecté ni l'accouplement ni la fertilité chez les rats exposés à des doses allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'Aire sous la courbe (ASC). Chez les rates, il n'y avait pas d'effets liés au produit sur les cycles ovariens ou utérins à des expositions allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'Aire sous la courbe (ASC).

Les résultats des études utilisant la tigécycline marquée au <sup>14</sup>C chez le rat ont montré que la tigécycline est facilement excrétée dans le lait maternel. La biodisponibilité orale de la tigécycline étant faible, l'exposition systémique de la descendance après allaitement est peu importante voire nulle.

Aucune étude n'a été effectuée pendant la durée de la vie de l'animal permettant d'évaluer le potentiel cancérogène de la tigécycline, mais les études de génotoxicité à court terme de la tigécycline se sont révélées négatives.

Dans les études animales, l'administration d'un bolus intraveineux de tigécycline a été associée à une réponse histaminique. Ces effets ont été observés chez le rat et le chien à des expositions respectivement 14 et 3 fois plus élevées que l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne.

Aucun signe de photosensibilisation n'a été observé chez le rat après l'administration de tigécycline.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté

Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Les substances actives suivantes ne doivent pas être administrées en même temps que Tygacil via un dispositif en Y sur la tubulure de perfusion: amphotéricine B, complexe lipidique d'amphotéricine B,

diazépam, ésoméprazole, oméprazole et solutions intraveineuses pouvant entraîner une augmentation du pH au-dessus de 7.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Une fois reconstituée et diluée dans la poche ou dans un autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre), la tigécycline doit être utilisée immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température inférieure à 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 5 ml en verre transparent de type 1, muni d'un bouchon en caoutchouc butyl gris et serti d'un joint amovible en aluminium. Boîte de dix flacons.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La poudre lyophilisée doit être reconstituée avec 5,3 ml d'une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), de dextrose à 50 mg/ml (5%), ou de Ringer Lactate pour obtenir une concentration de 10 mg/ml de tigécycline. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution du médicament, prélever immédiatement 5 ml de la solution reconstituée et les injecter dans une poche de perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre).

Pour une dose de 100 mg, reconstituer deux flacons et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre). A noter : Le flacon contient 6 % de produit en plus. Ainsi, 5 ml de la solution reconstituée contiennent 50 mg de la substance active. La solution reconstituée doit être de couleur jaune à orange ; si ce n'est pas le cas, elle doit être jetée. Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de particules et d'une coloration anormale (par ex. verte ou noire) avant l'administration.

La tigécycline doit être administrée en perfusion intraveineuse via une tubulure dédiée ou un dispositif en Y. Si la même tubulure de perfusion intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs substances actives, celle-ci doit être rincée avant et après la perfusion de tigécycline avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de dextrose à 50 mg/ml (5 %). L'injection doit être effectuée avec une solution pour perfusion compatible avec la tigécycline et avec tout autre médicament administré via cette tubulure commune (voir rubrique 6.2.).

Ce médicament est à usage unique seulement ; tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les solutions intraveineuses compatibles sont les solutions pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), de dextrose à 50 mg/ml (5 %) et de Ringer Lactate.

Lorsqu'elle est administrée via un dispositif en Y, la tigécycline diluée avec du chlorure de sodium 0,9 % pour injection est compatible avec les médicaments ou solutions suivants : amikacine, dobutamine, dopamine, gentamicine, halopéridol, solution de Ringer lactate, lidocaïne,



métoclopramide, morphine, norépinéphrine, pipéracilline/tazobactam (avec de l'EDTA), chlorure de potassium, propofol, ranitidine, théophylline et tobramycine.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Royaume-Uni

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE**

**8063141H**

**9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE DANS LE PAYS TITULAIRE DE L'AMM**

07/2016

**10. CONDITION DE DELIVRANCE**

Liste I