REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tigeciclină Rompharm 50 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conţine tigeciclină 50 mg.
După reconstituire, 1 ml conţine tigeciclină 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluţie perfuzabilă (pulbere pentru perfuzie).
Pulbere liofilizată de culoare portocalie.

Soluția reconstituită este o soluție limpede, de culoare galben-portocalie, cu un pH de 4,5-5,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tigeciclina este indicată la adulţi, adolescenţi şi copii începând cu vârsta de opt ani pentru tratamentul următoarelor infecţii (vezi pct. 4.4 şi 5.1):

- Infecţii complicate ale pielii şi ţesuturilor moi (ICPȚM), cu excepţia infecţiilor piciorului diabetic (vezi pct. 4.4);
- Infecţii complicate intra-abdominale (ICIA).

Tigeciclina trebuie utilizată numai în situaţiile în care alte antibiotice alternative nu sunt adecvate (vezi pct. 4.4, 4.8 şi 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi
Doza recomandată la adulţi este de 100 mg inițial, urmată de doze de 50 mg la interval de 12 ore, timp de 5 până la 14 zile.

Durata tratamentului trebuie să fie stabilită în funcţie de severitate, localizarea infecţiei şi răspunsul clinic al pacientului.

Copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 8 şi 17 ani)

Tigeciclina trebuie utilizată numai pentru tratarea pacienţilor cu vârsta de 8 ani şi peste, după consultarea unui medic cu experienţă adecvată în tratamentul bolilor infecţioase.

Copii cu vârsta cuprinsă între 8 şi < 12 ani: tigeciclină 1,2 mg/kg la interval de 12 ore, administrată intravenos, până la o doză maximă de 50 mg la interval de 12 ore, timp de 5 până la 14 zile.

Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani: tigeciclină 50 mg la interval de 12 ore, timp de 5 până la 14 zile.

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficienţa hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Child-Pugh gradul A şi Child-Pugh gradul B) nu este necesară ajustarea dozelor.

La pacienţii (inclusiv copii şi adolescenţi) cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh gradul C), doza de tigeciclină trebuie redusă cu 50 %. La adulţi, doza trebuie redusă la 25 mg la interval de 12 ore, după administrarea dozei de atac de 100 mg. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh gradul C) conducerea tratamentului se va face cu precauţie, cu monitorizarea pacienţilor în ceea ce priveşte răspunsul la tratament (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Insuficienţa renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală sau la pacienţii hemodializaţi (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea tigeciclinei la copiii cu vârsta sub 8 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Tigeciclina nu trebuie utilizată la copiii cu vârsta sub 8 ani din cauza modificării culorii danturii (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Mod de administrare:
Tigeciclina se administrează numai prin perfuzie intravenoasă cu durata de 30 până la 60 de minute (vezi pct. 4.4 şi 6.6). La pacienţii copii şi adolescenţi, tigeciclina trebuie administrată, în mod preferabil, prin perfuzie cu durata de 60 de minute (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea şi diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
Pacienţii hipersensibili la antibioticele din clasa tetraciclinelor pot fi hipersensibili la tigeciclină.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

În studiile clinice privind infecţiile complicate ale pielii şi ţesuturilor moi (ICPŢM), infecţiile complicate intra-abdominale (ICIA), infecţiile piciorului diabetic, pneumoniile nozocomiale şi în studiile privind microorganismele rezistente, a fost observată o rată a mortalităţii numeric mai mare în rândul pacienţilor trataţi cu tigeciclină, faţă de tratamentul comparator. Cauzele acestor constatări rămân necunoscute, dar eficacitatea şi siguranţa inferioare faţă de tratamentul comparator nu pot fi excluse.

Suprainfectare
În studiile clinice efectuate la pacienţii cu ICIA, vindecarea incompletă a plăgilor chirurgicale a fost asociată cu suprainfecţia. Un pacient care prezintă vindecare incompletă a plăgii trebuie monitorizat pentru detectarea suprainfecţiei (vezi pct. 4.8).

Rezultatele obţinute par a fi mai reduse la pacienţii care dezvoltă suprainfecţii, în special pneumonie nozocomială. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru dezvoltarea suprainfecţiilor. În cazul în care este identificat un focar de infecţie diferit de ICPȚM sau de ICIA după iniţierea tratamentului cu Tigeciclină Rompharm, trebuie luată în considerare instituirea unui tratament antibacterian alternativ, a cărui eficacitate a fost dovedită în tratamentul tipului specific de infecţie(i) prezentă(e).

Anafilaxie
În cazul utilizării tigeciclinei au fost raportate reacţii anafilactice/anafilactoide care pot pune viaţa în pericol (vezi pct. 4.3 şi 4.8).

Insuficienţă hepatică
Au fost raportate cazuri de afectare hepatică, predominant de tip colestatic, la pacienţi trataţi cu tigeciclină, inclusiv unele cazuri de insuficienţă hepatică cu evoluţie letală. Deşi, la pacienţi trataţi cu tigeciclină insuficienţa hepatică poate apărea din cauza condiţiilor subiacente sau medicamentelor administrate concomitent, trebuie luată în considerare o posibilă contribuţie a tigeciclinei (vezi pct. 4.8).

Antibiotice din clasa tetraciclinelor
Antibioticele din clasa glicilciclinelor sunt similare structural cu cele din clasa tetraciclinelor. Tigeciclina poate produce reacţii adverse similare cu cele produse de antibioticele din clasa tetraciclinelor. Aceste reacţii pot include fotosensibilizare, hipertensiune intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebri), pancreatită şi un efect antianabolic care a condus la creşterea azotului ureic din sânge, azotemie, acidoză şi hiperfosfatemie (vezi pct. 4.8).

Pancreatită
În asociere cu tratamentul cu tigeciclină a apărut (frecvenţă: mai puţin frecventă) pancreatită acută, care poate fi gravă (vezi pct. 4.8). La pacienţii cărora li se administrează tigeciclină şi care dezvoltă simptome, semne sau valori anormale ale rezultatelor de laborator care sugerează pancreatita acută, trebuie avut în vedere diagnosticul de pancreatită acută. Majoritatea cazurilor raportate au apărut după minimum o săptămână de tratament. Au fost raportate asemenea cazuri la pacienţi care nu erau cunoscuţi cu factori de risc pentru pancreatită. De obicei, starea pacienţilor se îmbunătăţeşte după încetarea administrării tigeciclinei. În cazurile în care se suspectează apariţia pancreatitei trebuie să se aibă în vedere încetarea tratamentului cu tigeciclină.

Coagulopatie
Tigeciclina poate prelungi atât timpul de protrombină (TP), cât şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT). În plus, a fost raportată hipofibrinogenemie la utilizarea de tigeciclină. Prin urmare, parametrii coagulării sângelui precum TP sau alte teste de coagulare adecvate, inclusiv fibrinogenul sanguin, trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu tigeciclină şi în mod regulat în decursul tratamentului. Se recomandă atenţie specială în cazul pacienţilor grav bolnavi şi în cazul pacienţilor care utilizează şi anticoagulante (vezi pct. 4.5).

Afecţiuni concomitente
Experienţa privind utilizarea tigeciclinei în tratamentul infecţiilor la pacienţii cu afecţiuni concomitente severe este limitată.

În cadrul studiilor clinice privind ICPȚM, cel mai frecvent tip de infecţie la pacienţii trataţi cu tigeciclină a fost celulita (58,6%), urmat de abcesele majore (24,9%). Nu s-au înrolat pacienţi cu patologie concomitentă severă, cum sunt cei cu imunitate deprimată, pacienţii cu infecţie a ulcerului de decubit sau pacienţii cu infecţii care au necesitat tratamente mai lungi de 14 zile (de exemplu, fasciita necrozantă). S-a înrolat un număr limitat de pacienţi cu factori de comorbiditate precum diabet (25,8%), boli vasculare periferice (10,4%), consumatori dependenţi de substanţe intravenoase (4,0%) şi pacienţi HIV-pozitivi (1,2%). Experienţa privind tratarea pacienţilor cu bacteriemie concomitentă (3,4%) este, de asemenea, limitată. De aceea, se recomandă o atitudine terapeutică de precauţie în cazul acestor pacienţi. Rezultatele obţinute în cadrul unui studiu de dimensiuni mari la pacienţi cu

infecţie a piciorului diabetic a arătat că tigeciclina a fost mai puţin eficace decât comparatorul, ca urmare tigeciclina nu este recomandată pentru utilizare la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.1).

În cadrul studiilor clinice privind ICIA, cel mai frecvent tip de infecţie la pacienţii trataţi cu tigeciclină a fost apendicita complicată (50,3%), urmată de alte tipuri de diagnostic mai puţin frecvente, cum ar fi colecistita complicată (9,6%), perforaţia intestinală (9,6%) abcesele intraabdominale (8,7%), ulcerul gastric sau duodenal perforat (8,3%), peritonita (6,2%) şi diverticulita complicată (6,0%). Din totalul acestor pacienţi, 77,8% aveau peritonită evidentă la examenul chirurgical. S-au inclus un număr limitat de pacienţi cu boli concomitente severe, cum sunt pacienţii cu imunitate deprimată, pacienţii cu scoruri APACHE II > 15 (3,3%) sau cei cu abcese intraabdominale multiple, evidente la examenul chirurgical (11,4%). Experienţa privind tratarea pacienţilor cu bacteriemie concomitentă (5,6%) este, de asemenea, limitată. De aceea, se recomandă o atitudine terapeutică de precauţie în cazul acestor pacienţi.

Trebuie luată în considerare utilizarea unui tratament antibiotic asociat în toate cazurile în care tigeciclina urmează să fie administrată pacienţilor aflaţi în stare gravă, cu ICIA apărute în urma perforaţiilor intestinale evidente clinic sau pacienţilor cu stare incipientă de sepsis sau şoc septic (vezi pct. 4.8).

Efectul colestazei asupra parametrilor farmacocinetici ai tigeciclinei nu a fost elucidat în mod corespunzător. Aproximativ 50% din totalul excreţiei de tigeciclină se face pe cale biliară. De aceea, pacienţii care prezintă colestază trebuie monitorizaţi îndeaproape.

Apariţia colitei pseudomembranoase a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, severitatea ei variind de la uşoară până la punerea în pericol a vieţii. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienţii care prezintă diaree în timpul sau după administrarea oricărui medicament antibacterian (vezi pct. 4.8).

Utilizarea tigeciclinei poate determina dezvoltarea exagerată a organismelor rezistente, inclusiv fungi. Pacienţii trebuie monitorizaţi atent pe durata tratamentului (vezi pct. 4.8).

Rezultatele studiilor cu tigeciclină efectuate la şobolan au indicat o modificare a culorii oaselor. Tigeciclina ar putea fi asociată cu modificarea permanentă a culorii danturii la om, în cazul utilizării în timpul dezvoltării acesteia (vezi pct. 4.8).

Copii şi adolescenţi
Experienţa clinică privind utilizarea tigeciclinei pentru tratamentul infecţiilor la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 8 ani şi peste, este foarte limitată (vezi pct. 4.8 şi 5.1). În consecinţă, utilizarea la copii trebuie să fie limitată la situaţiile clinice în care nu este disponibil niciun tratament antibacterian alternativ.

Greaţa şi vărsăturile sunt reacţii adverse foarte frecvente la copii şi adolescenţi (vezi pct. 4.8). Trebuie să se ia în considerare posibilitatea deshidratării. La pacienţii copii şi adolescenţi, tigeciclina trebuie administrată, în mod preferabil, prin perfuzie cu durata de 60 de minute.

Durerea abdominală este raportată frecvent la copii, precum şi la adulţi. Durerea abdominală poate indica pancreatită. În cazul apariţiei pancreatitei, tratamentul cu tigeciclină trebuie întrerupt.

Testele funcţiei hepatice, parametri de coagulare, parametri hematologici, amilaza şi lipaza trebuie să fie monitorizate înainte de iniţierea tratamentului cu tigeciclină şi, cu regularitate, pe durata tratamentului.

Tigeciclina nu este recomandată pentru utilizare la copii cu vârsta sub 8 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea la această grupă de vârstă şi pentru că tigeciclina poate fi asociată cu modificarea permanentă a culorii danturii (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Administrarea concomitentă a tigeciclinei şi warfarinei (doză unică de 25 mg) la subiecţii sănătoşi a condus la o scădere a clearance-ului R-warfarinei şi S-warfarinei cu 40% şi, respectiv, 23%, precum şi la o creştere a ASC cu 68% şi, respectiv, 29%. Mecanismul acestei interacţiuni nu este încă elucidat. Datele disponibile nu sugerează faptul că această interacţiune determină modificări semnificative ale INR. Cu toate acestea, întrucât tigeciclina poate prelungi atât timpul de protrombină (TP) cât şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT), rezultatele testelor de coagulare relevante trebuie monitorizate îndeaproape în cazurile în care tigeciclina este administrată concomitent cu anticoagulante (vezi pct. 4.4). Warfarina nu a modificat profilul farmacocinetic al tigeciclinei.

Gradul de metabolizare a tigeciclinei este mic. Din această cauză, nu se anticipează ca clearance-ul tigeciclinei să fie afectat de substanţele active care inhibă sau induc activitatea izoformelor CYP450. *In vitro*, tigeciclina nu acţionează nici ca inhibitor competitiv şi nici ca inhibitor ireversibil al enzimelor CYP450 (vezi pct. 5.2).

Administrată la adulţii sănătoşi în dozele recomandate, tigeciclina nu a afectat rata sau gradul de absorbţie sau clearance-ul digoxinei (o doză de 0,5 mg urmată de doze zilnice de 0,25 mg). Digoxina nu a afectat profilul farmacocinetic al tigeciclinei. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei de tigeciclină în cazul administrării concomitente cu digoxină.

În cadrul studiilor *in vitro*, nu a fost observat niciun antagonism între tigeciclină şi alte clase de antibiotice de uz curent.

Utilizarea concomitentă a antibioticelor cu contraceptivele orale poate scădea eficacitatea contraceptivelor orale.

Utilizarea concomitentă de tigeciclină şi inhibitori de calcineurină precum tacrolimus sau ciclosporină poate conduce la o creştere a concentraţiilor plasmatice minime ale inhibitorilor de calcineurină. Prin urmare, concentraţiile plasmatice ale inhibitorilor de calcineurină trebuie monitorizate în timpul tratamentului cu tigeciclină, pentru a evita toxicitatea medicamentoasă.

Un studiu *in vitro* indică faptul că tigeciclina este un substrat al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă a inhibitorilor glicoproteinei P (de exemplu, ketoconazol sau ciclosporină) sau a inductorilor glicoproteinei P (de exemplu, rifampicină) ar putea influența farmacocinetica tigeciclinei (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tigeciclinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. După cum este cunoscut în cazul antibioticelor din clasa tetraciclinelor, tigeciclina poate induce și modificări permanente la nivelul danturii (modificări de culoare şi defecte ale smalţului) şi o întârziere a proceselor de osificare la feții expuși *in utero* în a doua jumătate a perioadei de sarcină, precum şi la copiii cu vârsta sub opt ani, din cauza dezvoltării ţesuturilor cu un metabolism accelerat al calciului şi formării complexelor de chelat de calciu (vezi pct. 4.4). Tigeciclina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu tigeciclină.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă tigeciclina/metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman. Datele disponibile farmacodinamice/toxicologice la animale au evidenţiat excreţia tigeciclinei/metaboliţilor acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu tigeciclină, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
Tigeciclina nu a afectat împerecherea sau fertilitatea la şobolan la expuneri de până la 4,7 ori doza zilnică la om, pe baza ASC. La femelele de şobolan, nu au existat efecte legate de substanţa activă asupra ovarelor sau ciclurilor estrale, la expuneri de până la 4,7 ori doza zilnică la om, pe baza ASC.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Poate apărea o stare de ameţeală, care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Numărul total al pacienţilor cu ICPȚM şi ICIA trataţi cu tigeciclină în cadrul studiilor clinice de fază 3 şi 4 a fost de 2393.

În cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacţii adverse determinate de tratament, asociate cu medicamentul, au fost greaţa (21%) şi vărsăturile (13%), cu caracter reversibil, care au avut, de obicei, o apariţie precoce (în zilele 1-2 de tratament) şi, în general, un grad de severitate uşor sau moderat.

Reacţiile adverse raportate în cazul utilizării tigeciclinei, inclusiv în studii clinice şi experienţa ulterioară punerii pe piaţă, sunt prezentate mai jos sub formă de tabel.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente ≥ 1/10**	**Frecvente ≥ 1/100 şi < 1/10**	**Mai puţin frecvente ≥ 1/1000 şi < 1/100**	**Rare ≥ 1/10000 şi < 1/1000**	**Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**
Infecţii şi infestări		sepsis/şoc septic, pneumonie, abcese, infecţii			
Tulburări hematologice şi limfatice		prelungire a timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi a timpului de protrombină (TP)	trombocitopenie, valoare crescută a International Normalised Ratio (INR)	Hipofibrinogenemie	
Tulburări ale sistemului imunitar					reacţii anafilactice/anafilactoide* (vezi pct. 4.3 şi 4.4)
Tulburări metabolice şi de nutriţie		hipoglicemie, hipoproteinemie			
Tulburări ale sistemului nervos		ameţeală			
Tulburări vasculare		flebită	tromboflebită		

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente ≥ 1/10**	**Frecvente ≥ 1/100 şi < 1/10**	**Mai puţin frecvente ≥ 1/1000 şi < 1/100**	**Rare ≥ 1/10000 şi < 1/1000**	**Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**
Tulburări gastro-intestinale	greaţă, vărsături, diaree	durere abdominală, dispepsie, anorexie	pancreatită acută (vezi pct. 4.4)		
Tulburări hepatobiliare		concentraţii plasmatice crescute ale aspartat-aminotransferazei (AST) şi concentraţii plasmatice crescute ale alanin-aminotransferazei (ALT), hiperbilirubinemie	icter, afectare hepatică, în principal de tip colestatic		insuficienţă hepatică* (vezi pct. 4.4)
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		prurit, erupţii cutanate tranzitorii			reacţii adverse cutanate grave, incluzând sindrom Stevens-Johnson*
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		vindecare incompletă a plăgii, reacţie la locul de injectare, cefalee	inflamaţie la locul de injectare, durere la locul de injectare, edem la locul de injectare, flebită la locul de injectare		
Investigaţii diagnostice		concentraţii plasmatice crescute ale amilazei serice, creştere a azotului ureic din sânge			
*Reacţie adversă identificată ulterior punerii pe piaţă					

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Efecte de clasă ale antibioticelor:
Colita pseudomembranoasă, care poate varia ca severitate de la uşoară până la punerea vieţii în pericol (vezi pct. 4.4).

Creşterea excesivă a organismelor ne-sensibile, inclusiv fungi (vezi pct. 4.4).

Efecte de clasă ale tetraciclinelor:
Antibioticele din clasa glicilciclinelor sunt similare structural cu cele din clasa tetraciclinelor.

Reacţiile adverse specifice clasei tetraciclinelor pot include fotosensibilizare, hipertensiune intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebri), pancreatită şi un efect antianabolic care a condus la creşterea azotului ureic din sânge, azotemie, acidoză şi hipofosfatemie (vezi pct. 4.4).

Tigeciclina ar putea fi asociată cu modificarea permanentă a culorii danturii, în cazul utilizării în timpul dezvoltării acesteia (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice de fază 3 şi 4 referitoare la ICPȚM şi ICIA, reacţii adverse grave în legătură cu infecţia au fost raportate mai frecvent la subiecţii trataţi cu tigeciclină (7,1%), decât la cei tratați cu comparator (5,3%). S-au observat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte incidenţa sepsisului/şocului septic la subiecţii trataţi cu tigeciclină (2,2%), decât la tratați cu comparator (1,1%).

Valorile anormale ale AST şi ALT la pacienţii trataţi cu tigeciclină s-au semnalat mai frecvent în perioada post terapie, faţă de pacienţii trataţi cu comparator, unde acestea au apărut mai frecvent în perioada de terapie.

În toate studiile de fază 3 şi 4 (la pacienţi cu infecţii complicate ale pielii şi ţesuturilor moi şi infecţii complicate intraabdominale), decesul a intervenit la 2,4% (54/2216) dintre pacienţii trataţi cu tigeciclină şi la 1,7% (37/2206) dintre pacienţii cărora li s-au administrat comparatori activi.

Copii şi adolescenţi
Există date limitate de siguranţă care provin din două studii de farmacocinetică (vezi pct. 5.2). În aceste studii nu au fost observate motive de îngrijorare noi sau neaşteptate privind siguranţa.

În cadrul unui studiu de farmacocinetică în regim deschis, cu doză unică, crescătoare, siguranţa tigeciclinei a fost investigată la 25 de copii cu vârsta cuprinsă între 8 şi 16 ani, cu recuperare recentă în urma unor infecţii. Profilul reacţiilor adverse la tigeciclină la aceşti 25 de subiecţi a fost în general concordant cu cel al adulţilor.

Siguranţa tigeciclinei a fost, de asemenea, investigată în cadrul unui studiu de farmacocinetică în regim deschis, cu doze repetate, crescătoare, la 58 de copii cu vârsta cuprinsă între 8 şi 11 ani, cu ICPȚM (n=15), ICIA (n=24) sau pneumonie dobândită în comunitate (n=19). Profilul reacţiilor adverse la tigeciclină la aceşti 58 de subiecţi a fost în general concordant cu cel al adulţilor, cu excepţia senzaţiei de greaţă (48,3%), vărsăturilor (46,6%) şi concentraţiilor plasmatice crescute de lipază (6,9%), care au fost observate cu frecvenţe mai mari la copii decât la adulţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată direct la:
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informaţii specifice cu privire la tratamentul în caz de supradozaj. Administrarea intravenoasă a unei doze unice de 300 mg de tigeciclină pe durata a 60 de minute la voluntari sănătoşi a produs o incidenţă crescută a cazurilor de greaţă şi vărsături. Tigeciclina nu poate fi îndepărtată prin hemodializă în cantităţi semnificative.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, tetracicline, codul ATC: J01AA12

Mecanism de acţiune

Tigeciclina, un antibiotic din clasa glicilciclinelor, inhibă translaţia proteinelor în interiorul bacteriei, legându-se de subunitatea ribozomală 30S şi blocând accesul moleculelor aminoacil ale ARNt la situsul A al ribozomului. Aceasta împiedică încorporarea fragmentelor de aminoacizi în lanţurile peptidice în creştere.

În general, tigeciclina este considerată un antibiotic de tip bacteriostatic. În condiţiile unei concentraţii de 4 ori mai mare decât concentraţia minimă inhibitorie (CMI), s-a observat o reducere cu două ordine de mărime a numărului de colonii în urma tratării cu tigeciclină a culturilor din speciile de *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* şi *Escherichia coli*.

Mecanism de instalare a rezistenţei

Tigeciclina are capacitatea de a depăşi cele două mecanisme majore de instalare a rezistenţei la tetracicline, bazate pe protecţia ribozomală şi pe pompele de eflux. A fost demonstrată existenţa rezistenţei încrucişate între tulpinile microbiene rezistente la tigeciclină şi cele rezistente la minociclină din cadrul familiei *Enterobacteriaceae*, datorită pompelor de eflux de multiplă rezistenţă (MDR). Nu există o rezistenţă încrucişată, pe baza ţintelor specifice, între tigeciclină şi majoritatea claselor de antibiotice.

Tigeciclina este vulnerabilă la acţiunea pompelor de eflux pentru mai multe medicamente cu determinare cromozomială prezente la *Proteeae* şi *Pseudomonas aeruginosa*. Agenţii patogeni din familia *Proteeae* (speciile *Proteus*, speciile *Providencia* şi speciile *Morganella*) sunt, în general, mai puţin sensibili la acţiunea tigeciclinei decât alţi membri ai familiei *Enterobacteriaceae*. Gradul scăzut de sensibilitate constatat la ambele grupuri a fost pus pe seama exprimării excesive a pompei de eflux pentru mai multe medicamente AcrAB nespecifice. Sensibilitatea scăzută în cazul *Acinetobacter baumanni* a fost atribuită supraexprimării pompei de eflux AdeABC.

Valori critice la testarea sensibilităţii

Criteriile interpretative privind concentraţia minimă inhibitorie (CMI) pentru testarea sensibilității au fost stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru tigeciclină și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Sensibilitate
Prevalenţa rezistenţei dobândite poate varia pe criterii geografice şi temporale pentru anumite specii, informaţiile privind rezistenţa la antibiotice pe plan local fiind deosebit de utile în cazul tratării infecţiilor severe. Dacă prevalenţa rezistenţei este de aşa natură încât utilitatea agentului antibiotic este discutabilă în cel puţin unele tipuri de infecţii, trebuie solicitată opinia experţilor, după caz.

Agent patogen
Speciile sensibile în mod obişnuit
Aerobi Gram-pozitiv Speciile *Enterococcus* † *Staphylococcus aureus** *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus haemolyticus* *Streptococcus agalactiae** Grupul *Streptococcus anginosus** (include *S. anginosus, S. intermedius şi S. constellatus*)

*Streptococcus pyogenes**   Streptococii din grupul viridans   Aerobi Gram-negativ   *Citrobacter freundii**   *Citrobacter koseri*   *Escherichia coli**   *Klebsiella oxytoca**   Anaerobi   *Clostridium perfringens*†   Speciile *Peptostreptococcus* †   Speciile *Prevotella*
Speciile în cazul cărora rezistenţa dobândită ar putea reprezenta o problemă
Aerobi Gram-negativ   *Acinetobacter baumannii*   *Burkholderia cepacia*   *Enterobacter aerogenes*   *Enterobacter cloacae**   *Klebsiella pneumoniae**   *Morganella morganii*   Speciile *Proteus*   Speciile *Providencia*   *Serratia marcescens*   *Stenotrophomonas maltophilia*   Anaerobi   Grupul *Bacteroides fragilis*†
Organisme natural rezistente
Aerobi Gram-negativ   *Pseudomonas aeruginosa*

*indică speciile împotriva cărora se consideră că activitatea antibiotică a fost demonstrată în mod satisfăcător în cadrul studiilor clinice.
† vezi pct. 5.1, *Valori critice* de mai sus.

Electrofiziologie cardiacă

O singură doză de 50 mg sau 200 mg de tigeciclină administrată intravenos nu a determinat niciun efect semnificativ asupra intervalului QTc în cadrul unui studiu riguros cu 4 braţe, încrucişat, randomizat, placebo şi activ controlat efectuat la 46 de subiecţi sănătoşi.

Copii şi adolescenţi
În cadrul unui studiu în regim deschis, cu doze repetate, crescătoare s-a administrat tigeciclină (0,75; 1 sau 1,25 mg/kg) la 39 de copii cu vârsta cuprinsă între 8 şi 11 ani, cu ICIA sau ICPŢM. Tuturor pacienţilor li s-a administrat intravenos tigeciclină, timp de minim 3 zile consecutive, până la maxim 14 zile consecutive, cu opţiunea schimbării tratamentului cu un antibiotic administrat pe cale orală în sau după a 4-a zi.

Vindecarea clinică a fost evaluată în decurs de 10 până la 21 de zile după administrarea ultimei doze de tratament. Rezumatul răspunsului clinic în rezultatele pentru populaţia cu intenţie de tratament modificată (ITm) este indicat în tabelul următor.

Vindecarea clinică, populaţia Itm			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicaţie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)

Infecţii complicate intraabdominale	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
Infecţii complicate ale pielii şi ţesuturilor moi	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)

Datele de eficacitate de mai sus trebuie luate în considerare cu precauţie, întrucât în acest studiu a fost permisă utilizarea concomitent cu antibiotice. În plus, trebuie să se ia în considerare, de asemenea, numărul mic de pacienţi.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Tigeciclina se administrează intravenos, prin urmare biodisponibilitatea sa este de 100%.

Distribuţie
In vitro, legarea tigeciclinei de proteinele plasmatice variază, aproximativ, între 71% şi 89% la concentraţiile observate în studiile clinice (între 0,1 şi 1,0 mcg/ml). Studiile de farmacocinetică la animal şi la om au arătat faptul că tigeciclina se distribuie cu rapiditate la nivelul ţesuturilor.

La şobolanii cărora li s-au administrat doze unice sau repetate de tigeciclină marcată cu ^{14}C, radioactivitatea a fost uniform distribuită în majoritatea ţesuturilor, valorile cele mai mari ale expunerii totale fiind observate în măduva osoasă, glandele salivare, glanda tiroidă, splină şi rinichi.
La om, valoarea volumului de distribuţie al tigeciclinei la starea de echilibru s-a situat, în medie, între 500 şi 700 l (7 până la 9 l/kg), indicând faptul că distribuţia tigeciclinei se face mult dincolo de volumul plasmatic, aceasta concentrându-se în ţesuturi.

Nu există date referitoare la capacitatea tigeciclinei de a traversa bariera hematoencefalică la om.
În cadrul studiilor de farmacologie clinică care au utilizat schema terapeutică recomandată, cu o doză iniţială de 100 mg urmată de doze de 50 mg la interval de 12 ore, valoarea C_{max} plasmatice a tigeciclinei la starea de echilibru a fost de 866±233 ng/ml în cazul perfuziilor cu durata de 30 de minute şi de 634±97 ng/ml în cazul perfuziilor cu durata de 60 de minute. Valoarea $ASC_{0\text{-}12\ ore}$ la starea de echilibru a fost de 2349±850 ng x oră/ml.

Metabolizare
În medie, se estimează că mai puţin de 20% din tigeciclină este metabolizată înainte de excreţie. La voluntarii sănătoşi de sex masculin, după administrarea de tigeciclină marcată cu ^{14}C, principala moleculă marcată cu ^{14}C recuperată în urină şi materiile fecale a fost tigeciclina nemodificată, însă au fost, de asemenea, prezenţi şi un metabolit N-acetilic şi un epimer al tigeciclinei.

Studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani au indicat faptul că tigeciclina nu inhibă căile metabolice mediate de niciuna din următoarele 6 izoforme ale citocromului P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 şi 3A4 prin inhibare competitivă. În plus, tigeciclina nu a prezentat nicio dependenţă de NADPH în ceea ce priveşte inhibarea CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 şi CYP3A, ceea ce sugerează absenţa inhibării acestor enzime CYP pe baza mecanismului de acţiune.

Eliminare
Radioactivitatea totală recuperată în materiile fecale şi urină în urma administrării de tigeciclină marcată cu ^{14}C a indicat faptul că 59% din doză se elimină pe cale biliară/fecală, iar 33% se excretă prin urină.
În general, principala cale de eliminare a tigeciclinei este reprezentată de excreţia biliară a tigeciclinei nemodificate.
Glucuronoconjugarea şi excreţia renală a tigeciclinei nemodificate reprezintă căi de eliminare secundare.

Valoarea clearance-ului total al tigeciclinei este de 24 l/oră, după administrarea prin perfuzie intravenoasă. Clearance-ul renal reprezintă aproximativ 13% din clearance-ul total. Tigeciclina

prezintă un regim poliexponenţial de eliminare din plasmă, cu o valoare medie a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal de 42 de ore, în urma administrării unor doze repetate, deşi există variaţii interindividuale importante.

Studiile *in vitro* utilizând celule Caco-2 indică faptul că tigeciclina nu inhibă fluxul digoxinei, sugerând că tigeciclina nu este un inhibitor al glicoproteinei P (gp-P). Această informaţie provenită din studiile *in vitro* corespunde cu lipsa efectului tigeciclinei asupra eliminării digoxinei, observată în studiul *in vivo* de interacţiune medicamentoasă descris mai sus (vezi pct. 4.5).

Tigeciclina este un substrat al gp-P, pe baza unui studiu *in vitro,* utilizând o linie de celule care supraexprimă gp-P. Contribuţia potenţială a transportului mediat de către gp-P la dispunerea *in vivo* a tigeciclinei nu este cunoscută. Administrarea concomitentă a inhibitorilor glicoproteinei P (de exemplu, ketoconazol sau ciclosporină) sau a inductorilor glicoproteinei P (de exemplu, rifampicină) ar putea afecta farmacocinetica tigeciclinei.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţa hepatică
Parametri farmacocinetici ai tigeciclinei, în condiţiile unei administrări unice, nu au fost afectaţi la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă (Child Pugh gradele B şi C), clearance-ul sistemic al tigeciclinei a fost redus cu 25% şi, respectiv, cu 55%, iar timpul de înjumătăţire plasmatică al tigeciclinei a fost prelungit cu 23% şi, respectiv, cu 43% (vezi pct. 4.2).

Insuficienţa renală
Parametri farmacocinetici ai tigeciclinei, în condiţiile unei administrări unice, nu au fost afectaţi la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut, n=6). În insuficienţa renală severă, valoarea ASC a fost cu 30% mai mare decât la subiecţii cu funcţie renală normală (vezi pct. 4.2).

Vârstnici
Nu s-au observat diferenţe globale de farmacocinetică între subiecţii vârstnici sănătoşi şi subiecţii mai tineri (vezi pct. 4.2).

Copii şi adolescenţi
Farmacocinetica tigeciclinei a fost investigată în cadrul a două studii. În primul studiu au fost înrolaţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 8 şi 16 ani (n=24) cărora li s-a administrat tigeciclină în doză unică (0,5; 1 sau 2 mg/kg, până la o doză maximă de 50 mg, 100 mg şi, respectiv, 150 mg), intravenos, pe o durată de 30 de minute. Al doilea studiu a fost efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 8 şi 11 ani cărora li s-a administrat tigeciclină în doze repetate (0,75; 1 sau 1,25 mg/kg până la o doză maximă de 50 mg) la interval de 12 ore, pe o durată de 30 de minute. În aceste studii nu s-a administrat o doză de încărcare. Parametri farmacocinetici sunt sintetizaţi în tabelul de mai jos.

Valori medii ± DS ale C_{max} şi ASC ale tigeciclinei la copii pentru doze standardizate la 1 mg/kg			
Vârsta (ani)	N	C_{max} (ng/ml)	ASC (ng x oră/ml)*
Doză unică			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Doze repetate			
8 – 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* doză unică $ASC_{0-\infty}$, doze repetate $ASC_{0-12\ ore}$			

Valoarea ţintă a $ASC_{0-12\ ore}$ la adulţi după administrarea dozei de încărcare recomandate de 100 mg urmată de 50 mg la interval de 12 ore a fost de aproximativ 2500 ng x oră/ml.

Analiza farmacocinetică populaţională din ambele studii a identificat greutatea corporală drept covariabilă a clearance-ului tigeciclinei la copiii cu vârsta de 8 ani şi peste. O schemă de administrare a dozei de tigeciclină 1,2 mg/kg la interval de 12 ore (până la o doză maximă de 50 mg la interval de 12 ore) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 8 şi < 12 ani şi a dozei de 50 mg la interval de 12 ore pentru adolescenţii cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani este probabil să aibă drept rezultat expuneri comparabile cu cele observate la adulţii trataţi cu schema de administrare aprobată.

La câţiva copii incluşi în aceste studii s-au observat valori ale C_{max} mai mari decât cele ale pacienţilor adulţi. În consecinţă, este necesară atenţie în ceea ce priveşte viteza de perfuzare a tigeciclinei la copii şi adolescenţi.

Sex
Nu s-au constatat diferenţe relevante între cele două sexe, în ceea ce priveşte clearance-ul tigeciclinei. S-a estimat că valoarea ASC este cu 20% mai mare la femei decât la bărbaţi.

Rasă
Nu s-au constatat diferenţe între rase, în ceea ce priveşte clearance-ul tigeciclinei.

Greutate corporală
Valoarea clearance-ului, valoarea normalizată a clearance-ului în funcţie de greutatea corporală şi valoarea ASC nu au arătat diferenţe semnificative între pacienţii cu greutăţi corporale diferite, inclusiv cei cu greutate corporală ≥ 125 kg. Valoarea ASC a fost cu 24% mai mică în cazul pacienţilor cu greutate corporală ≥ 125 kg. Nu există date disponibile privind pacienţii cu greutate corporală egală cu 140 kg sau mai mare.

5.3 Date preclinice de siguranţă

În cadrul unor studii de toxicitate cu doze repetate efectuate la şobolan şi câine, s-au observat depleţia limfocitară/atrofia ganglionilor limfatici, splinei şi timusului, scăderea numărului de eritrocite, reticulocite, leucocite şi trombocite, asociată cu un fenomen de hipocelularitate a măduvei osoase şi reacţii adverse renale şi gastro-intestinale în cazul expunerii la doze de tigeciclină de 8 şi, respectiv, de 10 ori mai mari decât doza zilnică la om, conform ASC, la şobolan şi, respectiv, câine.
S-a constatat că aceste modificări sunt reversibile după două săptămâni de administrare a dozelor.

La şobolan s-a constatat o modificare a culorii oaselor care nu a fost reversibilă după două săptămâni de administrare a dozelor.

Rezultatele studiilor la animale indică faptul că tigeciclina traversează placenta şi se regăseşte în ţesuturile fetale. În cadrul studiilor privind efectele toxice asupra funcţiei de reproducere, s-au observat scăderi ale greutăţii fetale la şobolan şi iepure (cu întârzieri de osificare asociate) şi pierderi fetale la iepure, în urma administrării de tigeciclină. Tigeciclina nu s-a dovedit teratogenă la şobolan sau iepure. Tigeciclina nu a afectat împerecherea sau fertilitatea la şobolan la expuneri de până la 4,7 ori doza zilnică la om, pe baza ASC. La femelele de şobolan, nu au existat efecte legate de substanţa activă asupra ovarelor sau ciclurilor estrale, la expuneri de până la 4,7 ori doza zilnică la om, pe baza ASC.

Rezultatele studiilor efectuate la animale cu tigeciclină marcată cu ^{14}C au indicat faptul că tigeciclina este excretată cu uşurinţă în laptele femelelor de şobolan care alăptează. Pe baza biodisponibilităţii scăzute a tigeciclinei administrate oral, în cazul nou-născuţilor alăptaţi, expunerea sistemică este mică sau inexistentă ca rezultat al expunerii prin intermediul laptelui matern.

Nu au fost efectuate studii pe întreaga durată a vieţii la animale pentru a se evalua potenţialul carcinogen al tigeciclinei, dar studiile de genotoxicitate pe termen scurt au fost negative.

În cadrul studiilor la animale, administrarea intravenoasă *in bolus* a tigeciclinei a fost asociată cu un răspuns histaminic. Aceste efecte s-au observat în cazul expunerilor la doze de 14 şi de 3 ori mai mari decât doza zilnică la om, pe baza valorii ASC, la şobolan şi, respectiv, la câine.

În urma administrării tigeciclinei la şobolan nu au fost găsite dovezi care să indice efecte de fotosensibilizare.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Lactoză monohidrat
Acid clorhidic (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilităţi

Trebuie evitată administrarea simultană cu tigeciclina, prin acelaşi tub de perfuzie în Y, a următoarelor substanţe active: amfotericină B, complex lipidic cu amfotericină B, diazepam, esomeprazol, omeprazol şi soluţii cu utilizare intravenoasă care pot provoca o creştere peste 7 a pH-ului.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire şi diluare în pungă sau alt recipient de perfuzie corespunzător (de exemplu, flacon de sticlă), tigeciclina trebuie utilizată imediat.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
Pentru condiţiile de păstrare după reconstituire ale medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu dop din cauciuc bromobutilic siliconizat de culoare gri închis, sigilat cu capsă detaşabilă din aluminiu şi disc din plastic de culoare albă.

Tigeciclina Rompharm poate fi ambalată după cum urmează:
- un flacon într-o cutie de carton împreună cu un prospect, sau
- zece flacoane (două suporturi de protecţie din PVC/PET/PE cu câte 5 flacoane fiecare) într-o cutie de carton împreună cu un prospect.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Pulberea trebuie reconstituită cu ajutorul a 5,3 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluţie injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluţie injectabilă Ringer lactat pentru a atinge o concentraţie de 10 mg/ml de tigeciclină. Flaconul se va agita uşor, până la dizolvarea medicamentului. După aceea, un volum de 5 ml de soluţie reconstituită va fi imediat extras din flacon şi introdus într-o pungă de 100 ml pentru perfuzie intravenoasă sau alt recipient de perfuzie corespunzător (de exemplu, flacon de sticlă).

Pentru o doză de 100 mg, reconstituiţi conţinutul a două flacoane într-o pungă de 100 ml pentru perfuzie intravenoasă sau alt recipient de perfuzie corespunzător (de exemplu, flacon de sticlă).
Notă: flaconul conţine un surplus de 6%. Astfel, 5 ml de soluţie reconstituită este echivalentul a 50 mg de substanţă activă.

Soluţia reconstituită trebuie să fie limpede, de culoare galben-portocalie; în caz contrar, soluţia trebuie eliminată. Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea oricărui conţinut de particule sau modificări de culoare (de exemplu, verde sau neagră). Trebuie folosite doar soluțiile limpezi și lipsite de particule.

Tigeciclina trebuie administrată intravenos printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament sau prin intermediul unui tub în Y. În cazul în care este utilizată aceeaşi linie intravenoasă pentru administrarea consecutivă, prin perfuzie, a mai multor substanţe active, linia va trebui spălată înainte şi după perfuzia cu tigeciclină, utilizând fie soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie soluţie injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Injecţia trebuie făcută utilizând o soluţie perfuzabilă compatibilă cu tigeciclina şi cu orice alt(e) medicament(e) administrat(e) prin intermediul acestei linii comune (vezi pct. 6.2).

Acest medicament este pentru o singură utilizare; orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Soluţiile intravenoase compatibile includ: soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) şi soluţie injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) şi soluţie injectabilă Ringer lactat.

În cazul administrării prin intermediul unui tub de perfuzie în Y, compatibilitatea tigeciclinei diluată în soluţie injectabilă de clorură de sodiu 0,9% este demonstrată pentru următoarele medicamente sau soluţii pentru diluare: amikacină, dobutamină, clorhidrat de dopamină, gentamicină, haloperidol, soluţie Ringer lactat, clorhidrat de lidocaină, metoclopramidă, morfină, noradrenalină, piperacilină/tazobactam (formularea cu EDTA), clorură de potasiu, propofol, clorhidrat de ranitidină, teofilină şi tobramicină.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.,
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16810/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Martie 2022
Data reînnoirii autorizației: Iulie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2026