CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

SENGECIL®

(tigeciclina)

pó liofilizado para solução para infusão

50 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Sengecil®
tigeciclina

APRESENTAÇÃO
Embalagens contendo 10 frascos ampola de 50 mg de pó liofilizado para solução para infusão

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco ampola contém:
tigeciclina ..... 50 mg
Excipientes: lactose monoidratada, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água para injetáveis.
Não contém conservante.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Sengecil® (tigeciclina) é indicado para o tratamento de infecções causadas pelos micro-organismos sensíveis mencionados abaixo, nas condições clínicas relatadas a seguir em pacientes com idade maior ou igual a 18 anos:

Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) causadas por *Escherichia coli, Enterococcus faecalis* (apenas isolados sensíveis à vancomicina), *Staphylococcus aureus* [isolados resistentes (MRSA) e sensíveis à meticilina], incluindo casos de bacteremia concomitante, *Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus, S. intermedius* e *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes, Enterobacter cloacae, Bacteroides fragilis* e *Klebsiella pneumoniae.*

Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc) causadas por *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae* (incluindo produtoras de ESBL)*, Enterococcus faecalis* (apenas isolados sensíveis à vancomicina), *Staphylococcus aureus* (isolados sensíveis e resistentes à meticilina), incluindo casos de bacteremia concomitante, *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus, S. intermedius* e *S. constellatus), Bacteroides fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens* e *Peptostreptococcus micros.*

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) causada por *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (isolados beta-lactamase negativos), *Legionella pneumophila***,** *Mycoplasma pneumoniae*, e *Streptococcus pneumoniae* (isolados sensíveis à penicilina), incluindo casos de bacteremia concomitante.

Devem ser coletadas amostras adequadas para exame bacteriológico com o intuito de isolar e identificar o micro-organismo causador e determinar a sua sensibilidade à tigeciclina. **Sengecil®** pode ser iniciado como monoterapia empírica antes dos resultados desses testes serem conhecidos.

Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes ao medicamento e manter a eficácia do **Sengecil®** e outros agentes antibacterianos, o **Sengecil®** deve ser usado exclusivamente para tratar infecções comprovadamente causadas ou com fortes suspeitas de serem causadas por bactérias sensíveis. Assim que disponíveis, as informações da cultura e da sensibilidade devem ser consideradas na seleção ou na modificação da terapia antibacteriana. Na ausência desses dados, a epidemiologia local e os padrões de sensibilidade podem contribuir para a seleção empírica da terapia.

Sengecil® não é indicado para tratamento de infecções de feridas no pé de pacientes diabéticos, conhecidas como "pé diabético" (vide itens 3. Características Farmacológicas - Mecanismo de Ação e 2. Resultados de Eficácia).
Sengecil® não é indicado para o tratamento de pneumonia nosocomial ou associada a ventilação mecânica (vide item "5. Advertências e Precauções").

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Definições:
1 – Resposta clínica ao teste de cura (TC): avaliação de eficácia clínica entre 7 e 23 dias após a última dose do medicamento em estudo;
2 – População clinicamente avaliável (CA): população que recebeu pelo menos 1 dose do medicamento em estudo e que atendia aos critérios de inclusão/exclusão estabelecidos no protocolo do estudo;
3 – População com intenção de tratamento clinicamente modificada (c-mITT): população que recebeu pelo menos 1 dose no medicamento em estudo e apresentava evidência clínica da doença no período de seleção;
4 – População com intenção de tratamento microbiologicamente modificada (m-mITT): população que recebeu pelo menos 1 dose do medicamento em estudo, apresentava evidência clínica da doença e que tinha 1 ou mais micro-organismos isolados no período de seleção;
5 – População microbiologicamente avaliável (MA): população que recebeu pelo menos 1 dose do medicamento em estudo, que apresentava critérios de inclusão/exclusão estabelecidos no protocolo do estudo, que foi suscetível aos medicamentos em estudo no período de seleção e que pôde ser clínica e microbiologicamente avaliada durante o teste de cura.

Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc)
A tigeciclina foi avaliada em adultos para o tratamento de Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) em dois estudos randomizados, duplo-cegos, ativo-controlados, multinacionais e multicêntricos.
Esses estudos compararam a tigeciclina (em dose inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg a cada 12 horas) com a vancomicina (1 g IV a cada 12 horas)/aztreonam (2 g IV a cada 12 horas) por 5 a 14 dias. Foram admitidos nos estudos pacientes com infecções complicadas e profundas em partes moles, incluindo infecções de ferida e celulite (>10 cm, que requer cirurgia/drenagem ou com doença subjacente complicada), abscessos de grande porte, úlceras infectadas e queimaduras. O parâmetro primário de eficácia foi a resposta clínica na visita do teste de cura nas populações co-primárias de pacientes clinicamente avaliáveis (CA) e intenção de tratamento modificada clinicamente (c-mITT). Ver Tabela 1:

Tabela 1. Taxas de Cura Clínica de Dois Estudos Importantes em Infecção de Pele e Partes Moles Complicadas (IPPMc) após 5 a 14 Dias de Terapia

	tigeciclina [a] **n/N (%)**	**Vancomicina/aztreonam [b]** **n/N (%)**
Clinicamente avaliáveis (CA)	365/422 (86,5)	364/411 (88,6)
Intenção de tratamento modificada clinicamente (c-mITT)	429/538 (79,7)	425/519 (81,9)

[a] Dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 horas
[b] vancomicina (1 g IV a cada 12 horas)/aztreonam (2 g IV a cada 12 horas)

As taxas de cura clínica no teste de cura (TC) por patógeno em pacientes microbiologicamente avaliáveis (MA) com Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Taxas de Cura Clínica por Patógeno Infectante em Pacientes Microbiologicamente Avaliáveis (MA) com Infecções de Pele e Partes Moles Complicadas (IPPMc)[a]

Patógeno	**tigeciclina n/N (%)**	**Vancomicina/aztreonam n/N (%)**
Escherichia coli	29/36 (80,6)	26/30 (86,7)
Enterobacter cloacae	10/12 (83,3)	15/15 (100)
Klebsiella pneumoniae	12/14 (85,7)	15/16 (93,8)
Enterococcus faecalis (apenas os sensíveis à vancomicina)	15/21 (71,4)	19/24 (79,2)
Staphylococcus aureus Sensível à meticilina (MSSA) [b]	124/137 (90,5)	113/120 (94,2)
Staphylococcus aureus Resistente à meticilina (MRSA) [b]	79/95 (83,2)	46/57 (80,7)
CA-MRSA [c]	13/20 (65,0)	10/12 (83,3)
Streptococcus agalactiae	8/8 (100)	11/14 (78,6)
Grupo do *Streptococcus anginosus* [d]	17/21 (81,0)	9/10 (90,0)
Streptococcus pyogenes	31/32 (96,9)	24/27 (88,9)
Bacteroides fragilis	7/9 (77,8)	4/5 (80,0)

[a] Dois estudos mais importantes em infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) e dois estudos de Fase 3 de Infecção por Patógeno Resistente.
[b] Inclui casos de bacteremia concomitante
[c] CA-MRSA= adquirido na comunidade (isolados de MRSA portadores de marcadores moleculares e marcadores de virulência frequentemente associados ao MRSA comunitário, incluindo o elemento do tipo IV SCCmec e o gene pvl).
[d] Inclui *Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius* e *Streptococcus constellatus*.

A tigeciclina não atingiu os critérios de não-inferioridade em comparação com o ertapenem em estudo em pacientes com infecção do pé diabético (vide tabela 3). Esse estudo foi randomizado, duplo-cego, multinacional, multicêntrico e comparou tigeciclina (150 mg a cada 24h) com ertapenem (1 g a cada 24 horas, com ou sem vancomicina) por até 28 dias. O ponto de eficácia primária foi a resposta clínica na avaliação do Teste de Cura (TC) em populações co-primária Clinicamente Avaliáveis (CA) e com Intenção de Tratamento Clinicamente Modificado (c-mITT). A margem de não-inferioridade foi -10% para diferença na taxa de cura entre os dois tratamentos.

Tabela 3. Taxa de Cura Clínica em Pacientes com Infecção do Pé Diabético Depois de até 28 dias de Terapia.

	tigeciclina [a] n/N (%)	**ertapenem [b] (± vancomicina) n/N (%)**
Clinicamente avaliáveis (CA)	316/408 (77,5%) [c]	334/405 (82,5%) [c]
Intenção de tratamento Clinicamente modificado (c-mITT)	340/476 (71,4%) [d]	363/466 (77,9%) [d]

[a] 150 mg a cada 24 horas
[b] 1 g a cada 24 horas
[c] Diferença ajustada = -5,5; 95% CI = -11,0, 0,1
[d] diferença ajustada = -6,7; 95% CI = -12,3, -1,1

Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)
A tigeciclina foi avaliada em adultos no tratamento de infecções intra-abdominais complicadas (IAIc) em dois estudos randomizados, duplo-cegos, ativo-controlados, multinacionais e multicêntricos. Esses estudos compararam a tigeciclina (na dose inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg a cada 12 horas) com imipenem/cilastatina (500 mg IV a cada 6 horas) por 5 a 14 dias. Foram admitidos nos estudos pacientes com diagnósticos complicados incluindo apendicite, colecistite, diverticulite, perfuração gástrica/duodenal, abscesso intra-abdominal, perfuração do intestino e peritonite. O parâmetro primário de eficácia foi a resposta clínica na visita do teste de cura para as populações co-primárias de pacientes

microbiologicamente avaliáveis (MA) e intenção de tratamento microbiologicamente modificada (m-mITT). Ver Tabela 4.

Tabela 4. Taxas de Cura Clínica de Dois Estudos Mais Importantes em Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)

	tigeciclina [a] n/N (%)	**Imipenem/ cilastatina [b] n/N (%)**
Microbiologicamente avaliáveis (MA)	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
Intenção de tratamento microbiologicamente modificada (m-mITT)	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)

[a] Dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 horas
[b] imipenem/cilastatina (500 mg a cada 6 horas)

As taxas de cura (TC) clínica do teste de cura por patógeno em pacientes microbiologicamente avaliáveis (MA) com infecções intra-abdominais complicadas (IAIc) são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Taxas de Cura Clínica por Patógeno Infectante em Pacientes Microbiologicamente Avaliáveis com Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)[a]

Patógeno	**tigeciclina n/N (%)**	**Imipenem/ cilastatina n/N (%)**
Citrobacter freundii	12/16 (75,0)	3/4 (75,0)
Enterobacter cloacae	15/17 (88,2)	16/17 (94,1)
Escherichia coli	284/336(84,5)	297/342(86,8)
Klebsiella oxytoca	19/20 (95,0)	17/19 (89,5)
Klebsiella pneumoniae[b]	42/47 (89,4)	46/53 (86,8)
Enterococcus faecalis	29/38 (76,3)	35/47 (74,5)
Staphylococcus aureus sensível à meticilina (MSSA)[c]	26/28 (92,9)	22/24 (91,7)
Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)[c]	16/18 (88,9)	1/3 (33,3)
Grupo do *Streptococcus anginosus*[d]	101/119 (84,9)	60/79 (75,9)
Bacteroides fragilis	68/88 (77,3)	59/73 (80,8)
Bacteroides thetaiotaomicron	36/41 (87,8)	31/36 (86,1)
Bacteroides uniformis	12/17 (70,6)	14/16 (87,5)
Bacteroides vulgatus	14/16 (87,5)	4/6 (66,7)
Clostridium perfringens	18/19 (94,7)	20/22 (90,9)
Peptostreptococcus micros	13/17 (76,5)	8/11 (72,7)

[a] Dois estudos mais importantes em Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc) e dois estudos de fase III de Patógenos Resistentes
[b] Inclui isolados produtores de beta lactamase de espectro estendido (ESBL)
[c] Inclui casos de bacteremia concomitante
[d] Inclui *Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius* e *Streptococcus constellatus*

Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC)
A tigeciclina foi avaliada em adultos para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em dois estudos randomizados, duplo-cegos, ativo-controlados, multinacionais e multicêntricos (Estudos 308 e 313). Esses estudos compararam a tigeciclina (dose inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg a cada 12 horas) com levofloxacino (500 mg IV a cada 12 ou 24 horas).

Em um estudo (Estudo 308), após pelo menos 3 dias de terapia IV, uma conversão para o levofloxacino oral (500 mg ao dia) foi permitida para ambos os braços do tratamento. A terapia total foi de 7 a 14 dias. Os pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) exigindo internação e terapia IV foram inscritos nos estudos. O parâmetro de eficácia primária foi a resposta clínica na visita de teste de cura (TC) na população co-primária de pacientes clinicamente avaliáveis (CA) e intenção de tratar clinicamente alterada (c-mITT). Vide Tabela 6. As taxas de cura clínica em teste de cura (TC) pelo patógeno em pacientes microbiologicamente avaliáveis (MA) são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 6. Taxas de Cura Clínica de Dois Estudos Mais Importantes de Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) após 7 a 14 Dias da Terapia Total

	tigeciclina[a] n/N (%)	levofloxacino[b] n/N (%)
Integrado		
Clinicamente avaliável (CA)	253/282 (89,7)	252/292 (86,3)
intenção de tratamento modificada clinicamente (c-mITT)	319/394 (81,0)	321/403 (79,7)
Estudo 308		
Clinicamente avaliável (CA)	125/138 (90,6)	136/156 (87,2)
intenção de tratamento modificada clinicamente (c-mITT)	149/191 (78,0)	158/203 (77,8)
Estudo 313		
Clinicamente avaliável (CA)	128/144 (88,9)	116/136 (85,3)
intenção de tratamento modificada clinicamente (c-mITT)	170/203 (83,7)	163/200 (81,5)

[a] Dose inicial de 100 mg seguida de 50 mg a cada 12 horas
[b] levofloxacino (500 mg IV a cada 12 ou 24 horas); em um estudo (Estudo 308), após pelo menos 3 dias de terapia IV, uma conversão para a levofloxacino oral (500 mg ao dia) foi permitida para ambos os braços de tratamento.

Tabela 7. Taxas de Cura Clínica por Patógeno Infectante em Pacientes Microbiologicamente Avaliáveis (MA) com Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC)a

Patógeno	tigeciclina n/N (%)	levofloxacino n/N (%)
Chlamydia pneumoniae	18/19 (94,7)	26/27 (96,3)
Haemophilus influenzae	14/17 (82,4)	13/16 (81,3)
Legionella pneumophila	10/10 (100,0)	6/6 (100,0)
Mycoplasm pneumoniae	37/39 (94,9)	44/48 (91,7)
Streptococcus pneumoniae (somente suscetíveis à penicilina)[b]	44/46 (95,7)	39/44 (88,6)

[a] Dois estudos mais importantes de Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC)
[b] Inclui casos de bacteremia concomitante

Espécies de Enterococos Resistente à Vancomicina (ERV) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

A tigeciclina foi avaliada em adultos para o tratamento de diversas infecções graves (infecções intra-abdominais complicadas (IAIc), infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) e outras infecções) em razão da espécie de enterococos resistente à vancomicina (ERV) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) no Estudo 307.

O Estudo 307 foi um estudo randomizado, duplo-cego, ativo-controlado, multinacional e multicêntrico avaliando a tigeciclina (dose inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg a cada 12 horas) e vancomicina (1 g IV a cada 12 horas) para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e avaliando a tigeciclina (dose inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg a cada 12 horas) e linezolida (600 mg IV a cada 12 horas) para o tratamento de infecções causadas por enterococos resistente à vancomicina (ERV) por 7 a 28 dias. Os pacientes com

infecções intra-abdominais complicadas (IAIc), Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) e outras

infecções foram inscritos neste estudo. O parâmetro de eficácia primária foi a resposta clínica na visita de taxa de cura (TC) na população co-primária de pacientes microbiologicamente avaliáveis (MA) e intenção de tratar microbiologicamente alterada (m-mITT). Para taxas de cura clínica vide Tabela 8 para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e Tabela 9 para espécie de enterococos resistente à vancomicina (ERV).

Tabela 8. Taxas de Cura Clínica para Patógeno Resistente à *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) do Estudo 307a após 7 a 28 Dias de Terapia

	tigeciclina [b] n/N (%)	vancomicina [c] n/N (%)
Estudo 307		
Microbiologicamente avaliáveis (MA)	70/86 (81,4)	26/31 (83,9)
Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)	13/14 (92,9)	4/4 (100,0)
Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc)	51/59 (86,4)	20/23 (87,0)
Intenção de tratar microbiologicamente alterada (m-mITT)	75/100 (75,0)	27/33 (81,8)
Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)	13/15 (86,7)	5/6 (83,3)
Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc)	55/70 (78,6)	20/23 (87,0)

[a] O estudo incluiu pacientes com Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc), infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) e outras infecções
[b] Dose inicial de 100 seguida de 50 mg a cada 12 horas
[c] 1 g IV a cada 12 horas

Tabela 9. Taxas de Cura Clínica para Patógeno Resistente às Espécies de Enterococos Resistente à vancomicina (ver) do Estudo 307a após 7 a 28 Dias de Terapia

	tigeciclina [b] n/N (%)	linezolida [c] n/N (%)
Estudo 307		
Microbiologicamente avaliáveis (MA)	3/3 (100,0)	2/3 (66,7)
Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)
Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc)	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
Intenção de tratar microbiologicamente alterada (m-mITT)	3/8 (37,5)	2/3 (66,7)
Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc)	1/2 (50,0)	2/2 (100,0)

[a] O estudo incluiu pacientes com infecções intra-abdominais complicadas (IAIc), Infecções de pele e partesmoles complicadas (IPPMc) e outras infecções
[b] Dose inicial de 100 seguida de 50 mg a cada 12 horas
[c] linezolida (600 mg IV a cada 12 horas)

Patógenos Resistentes Gram-Negativos

A tigeciclina foi avaliada em adultos para o tratamento de diversas infecções sérias (infecções intra-abdominais complicadas (IAIc), infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc), pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e outras infecções) por patógenos resistentes gram-negativos no Estudo 309.

O Estudo 309 foi um estudo aberto, multinacional e multicêntrico avaliando a tigeciclina (dose inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg a cada 12 horas) para o tratamento de infecções em razão de patógenos resistentes gram-negativos de 7 a 28 dias. Os pacientes com infecções intra-abdominais complicadas (IAIc), infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc), pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e outras infecções foram inscritos neste estudo. O parâmetro de eficácia primária foi a resposta clínica na visita de taxa de cura (TC) na população co-primária de pacientes microbiologicamente avaliáveis (MA) e intenção de tratar microbiologicamente alterada (m-mITT). Vide a Tabela 10.

Tabela 10. Taxas de Cura Clínica para Patógeno Resistente Gram-Negativos do Estudo 309a de após 5 a 28 Dias de Terapia

		tigeciclina [b] n/N (%)	tigeciclina [b] n/N (%)	tigeciclina [b] n/N (%)
Estudo 309	Todos [c]	*E. coli*	*Klebsiella pneumoniae*	Espécies de *Enterobacter*
Microbiologicamente avaliáveis (MA)	26/36 (72,2)	4/9 (44,4)	5/6 (83,3)	3/4 (75,0)
infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)	2/2 (100,0) [d]	1/1 (100,0) [d]	1/1 (100,0)	-
Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc)	20/24 (83,3)	3/5 (60,0)	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)
Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)	0/1 (0,0)	-	-	0/1 (0,0)
Intenção de tratar microbiologicamente alterada (m-mITT)	40/75 (53.3)	5/10 (50,0)	9/13 (69,2)	8/15 (53,3)
infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)	6/9 (66,7) [d]	2/2 (100,0) [d]	1/1 (100,0)	1/1 (100,0) [d]
Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc)	27/38 (71,1)	3/5 (60,0)	6/7 (85,7)	7/8 (87,5)
Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)	0/1 (0,0)	-	-	0/1 (0,0)

[a] O estudo incluiu pacientes com infecções intra-abdominais complicadas (IAIc), infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc), pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e outras infecções
[b] Dose inicial de 100 seguida de 50 mg a cada 12 horas
[c] Inclui outros patógenos além de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e espécies de *Enterobacter*
[d] Exclui os pacientes com controle inadequado de fonte

Infecções por Micobactérias de Crescimento Rápido

Em estudos clínicos não-controlados e experiência de uso compassivo em 8 países, 52 pacientes com infecções micobacterianas de crescimento rápido (mais frequentemente doença pulmonar por *M. abscessus*) foram tratados com tigeciclina, junto com outros antibióticos. As durações médias e medianas de tratamento foram de aproximadamente 5½ meses e 3 meses, respectivamente (variação: 3 dias em aproximadamente 3½ anos). Aproximadamente metade dos pacientes obteve melhoria clínica (ou seja, melhoria nos sinais e sintomas da doença pulmonar, ou cicatrização de lesão e ferida, ou nódulos na doença disseminada). Aproximadamente metade dos pacientes exigiu redução de dose ou descontinuação do tratamento em razão de náusea, vômito ou anorexia.

Eletrofisiologia cardíaca
Nenhum efeito significativo de uma única dose intravenosa de tigeciclina 50 mg ou 200 mg foi detectado no intervalo QTc em um estudo randomizado, controle ativo e por placebo, cruzado com quatro braços do estudo QTc completo com 46 indivíduos saudáveis.

Referências bibliográficas
1. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E; Tigecycline 300 and 305 cSSSI Study Groups. The effi cacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis. 2005;41(suppl 5):S341-S353
2. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The effi cacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. Clin Infect Dis. 2005;41(suppl 5):S354- S367
intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. Clin Infect Dis. 2005;41(suppl 5):S354- S367
3. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, et al; 308 Study Group and 313 Study Group. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;61(3):329-338.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

• Mecanismo de Ação

A tigeciclina, um antibiótico da classe das glicilciclinas, inibe a translação protéica nas bactérias ligando-se à subunidade ribossômica 30S e bloqueando a entrada de moléculas aminoacil-tRNA no sítio A do ribossomo. Com isso, evita a incorporação de resíduos de aminoácido nas cadeias de peptídeo elongadas. A tigeciclina possui uma porção glicilamido ligada à posição 9 da minociclina. O padrão de substituição não está presente em nenhuma tetraciclina de ocorrência natural ou semi-sintética e confere algumas propriedades microbiológicas que vão além da atividade *in vitro* ou *in vivo* de qualquer tetraciclina conhecida. Além disso, a tigeciclina consegue atuar nos dois principais mecanismos de resistência às tetraciclinas, a proteção ribossomal e efluxo. No entanto, em estudos recentes, a resistência à tigeciclina foi detectada em *Enterobacterales* e outros microrganismos, determinada por um mecanismo de bomba de efluxo e por mutações em uma proteína ribossomal. A, tigeciclina demonstrou atividade *in vitro* e *in vivo* contra um amplo espectro de patógenos bacterianos. Ainda não foi observada resistência cruzada entre a tigeciclina e outros antibióticos. Nos estudos *in vitro*, não foi observado antagonismo entre a tigeciclina e outros antibióticos frequentemente usados. Em geral, a tigeciclina é considerada bacteriostática. Na concentração 4 vezes maior que a concentração inibitória mínima (CIM), foi observada uma redução de 2 log das contagens de colônia com a tigeciclina contra *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

No entanto, a tigeciclina demonstrou certa atividade bactericida e com observação de redução de 3 log contra a *Neisseria gonorrhoeae*. A tigeciclina também demonstrou atividade bactericida contra cepas respiratórias comuns de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Legionella pneumophila*.

Nos testes de diluição em caldo para microrganismos aeróbios, as CIMs devem ser determinadas utilizando meio que esteja fresco (< 12 horas do preparo). O procedimento de disco difusão utiliza discos impregnados com 15 µg de tigeciclina.

Informações de referência do EUCAST

A concentração inibitória mínima (CIM) e os pontos de corte para interpretação da zona de inibição do disco estabelecidos pelo Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes.
Tabelas de ponto de corte para interpretação das CIMs e do diâmetro da zona de inibição:

Tabela 11. Pontos de corte estabelecidos pelo EUCAST

Patógeno	CIM (mg/L)	Diâmetro da zona de inibição (milímetros)

	≤ S (Suscetível) / >R (Resistente)	≥ S (Suscetível) / <R (Resistente)
Enterobacterales (anteriormente *Enterobacteriaceae*): *Escherichia coli* e *Citrobacter koseri*: (†)	≤ 0,5 / > 0,5	≥ 18 / < 18(*)
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 / > 0,5	≥ 19 / < 19
Enterococcus faecalis	≤ 0,25 / > 0,25	≥ 20 / < 20
Enterococcus faecium	≤ 0,25 / > 0,25	≥ 22 / < 22
Streptococcus grupos A, B, C e G	≤ 0,125 / > 0,125	≥ 19 / < 19
	PK/PD (não relacionado à espécie)	
	≤ 0,5 / > 0,5	-

(†) Para outras *Enterobacterales*, a atividade da tigeciclina varia de insuficiente em *Proteus* spp., *Morganella morganii* e *Providencia* spp. a variável para outras espécies.
(*) Pontos de corte do diâmetro da zona de inibição validados apenas para *E. coli.* Para *C. koseri*, use metodologia para determinar a CIM.

Para bactérias anaeróbicas, há evidência clínica de eficácia em infecções intra-abdominais polimicrobianas, mas não há correlação entre valores de CIM, dados de PK/PD e desfecho clínico. Portanto, nenhum ponto de corte para suscetibilidade é fornecido.

Os intervalos para interpretação das cepas de controle de qualidade para os testes de suscetibilidade estabelecidos pelo EUCAST estão na tabela a seguir.

Tabela 12. Intervalos de Controle de Qualidade (CQ) Aceitáveis para o Teste de Sensibilidade (EUCAST)

Micro-organismo	Intervalo da CIM (mg/L	Intervalo do diâmetro da zona de inibição (mm)
Escherichia coli ATCC25922	0,03-0,25	20-27
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,03-0,25	19-25
Enterococcus faecalis ATCC 29212	0,03-0,12	20-26
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,016-0,125	24-30

ATCC = = Coleção de Cultura Tipo Americana

Relação PK/PD
Dados limitados em animais indicam que AUC/CIM é o índice farmacodinâmico mais bem relacionado ao resultado. Estudos farmacodinâmicos humanos indicam uma relação entre AUC/CIM e eficácia clínica e microbiológica.

Suscetibilidade
A prevalência da resistência adquirida pode variar com a região geográfica e com o tempo para espécies selecionadas, e informações locais sobre a resistência são necessárias, particularmente quando do tratamento de infecções graves. As informações a seguir são apenas uma orientação aproximada da probabilidade de um micro-organismo ser ou não sensível à tigeciclina:

Patógeno
Espécies Comumente Suscetíveis
Aeróbios Gram-positivos *Listeria monocytogenes* *Staphylococcus aureus** (incluindo isolados meticilino resistentes) *Staphylococcus epidermidis* (incluindo isolados meticilino resistentes) *Staphylococcus haemolyticus* *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pyogenes** *Streptococcus pneumoniae*†

Estreptococos do grupo viridans† **Aeróbios Gram-negativos** *Aeromonas hydrophila* *Citrobacter freundii** *Citrobacter koseri* *Escherichia coli** *Haemophilus influenzae** *Legionella pneumophila** *Moraxella catarrhalis** *Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida* **Anaeróbios** *Clostridioides difficile* *Clostridium perfringens** *Peptostreptococcus* spp. † *Porphyromonas* spp. *Prevotella* spp. **Outros microrganismos** *Chlamydia pneumoniae* *Mycobacterium abscessus* *Mycobacterium chelonae* *Mycobacterium fortuitum* *Mycoplasma pneumoniae*
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
Aeróbios Gram-negativos *Acinetobacter baumannii* *Enterobacter cloacae** *Klebsiella aerogenes* *Klebsiella oxytoca** *Klebsiella pneumoniae** *Morganella morganii* *Salmonella* spp *Serratia marcescens* *Shigella* spp *Stenotrophomonas maltophilia* **Anaeróbios** Grupo *Bacteroides fragilis*† *Parabacteroides distasonis*
Microrganismos inerentemente resistentes
Aeróbios gram-negativos *Providencia* spp *Proteus* spp. *Pseudomonas aeruginosa*
*denota espécies contra as quais se considera que a atividade foi satisfatoriamente demonstrada em estudos clínicos. † atividade em estudos clínicos foi demonstrada para *Enterococcus faecalis* sensível à vancomicina; pneumococos sensíveis à penicilina; entre os estreptococos viridans para o grupo *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus, S. intermedius e S. constellatus);* entre *Peptostreptococcus* spp. para *P.*micros*;* entre *Bacteroides* spp. para *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. uniformis, B. ovatus* e *B.vulgatus.*

Propriedades Farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos médios da tigeciclina com esquema de doses recomendado após dose única e doses múltiplas intravenosas estão resumidos na Tabela 13. As infusões intravenosas da tigeciclina devem durar aproximadamente 30 a 60 minutos.

Tabela 13. Parâmetros Farmacocinéticos Médios (CV%) da tigeciclina

	Dose Única 100 mg	Doses Múltiplas[c] 50 mg a cada 12h
$C_{máx}$ (mcg/mL) [a]	1,45 (22%)	0,87 (27%)
$C_{máx}$ (mcg/mL)[b]	0,90 (30%)	0,63 (15%)
AUC (mcg•h/mL)	5,19 (36%)	-
AUC_{0-24h}(mcg•h/mL)	-	4,70 (36%)
$C_{mín}$ (mcg/mL)	-	0,13 (59%)
t1/2(h)	27,1 (53%)	42,4 (83%)
Cl (L/h)	21,8 (40%)	23,8 (33%)
Cl_r (mL/min)	38,0 (82%)	51,0 (58%)
V_{ss}(L)	568 (43%)	639 (48%)

[a] Infusão de 30 minutos
[b] Infusão de 60 minutos
[c] Dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 horas

Absorção
A tigeciclina é administrada por via intravenosa e, portanto, tem biodisponibilidade de 100%.

Distribuição
A taxa de ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* da tigeciclina varia de aproximadamente 71% a 89% nas concentrações observadas em estudos clínicos (0,1 a 1,0 mcg/mL). Os estudos de farmacocinética em animais e humanos demonstraram que a tigeciclina se distribui rapidamente para os tecidos. Em ratos que receberam doses únicas ou múltiplas da ^{14}C-tigeciclina, a radioatividade foi bem-distribuída na maioria dos tecidos, com a maior exposição global nos ossos, na medula óssea, na tireoide, no rim, no baço e nas glândulas salivares. Em humanos, o volume de distribuição da tigeciclina no estado de equilíbrio foi em média de 500 a 700 litros (7 a 9 L/kg), indicando que a tigeciclina é amplamente distribuída do volume plasmático para os tecidos humanos.

Dois estudos avaliaram o perfil farmacocinético da tigeciclina no estado de equilíbrio em tecidos específicos ou fluidos de indivíduos saudáveis que receberam tigeciclina 100 mg seguida de 50 mg a cada 12 horas. Em um estudo em lavado broncoalveolar, a AUC_{0-12h} (134 mcg•h/mL) da tigeciclina nas células alveolares foi aproximadamente 77,5 vezes mais elevada que a observada no soro desses indivíduos e a AUC_{0-12h} (2,28 mcg•h/mL) no fluido do revestimento epitelial foi aproximadamente 32% maior que a sérica. Em um estudo em bolha cutânea, a AUC_{0-12h} (1,61 mcg•h/mL) da tigeciclina no líquido de bolha cutânea foi aproximadamente 26% menor que a AUC_{0-12h} sérica nesses indivíduos.

Em um estudo de dose única, tigeciclina 100 mg foi administrada a indivíduos antes de se submeterem a cirurgia eletiva ou procedimento médico de extração de tecido. As concentrações teciduais em 4 horas após a administração da tigeciclina foram medidas nas seguintes amostras de tecido e fluido: vesícula biliar, pulmão, cólon, líquido sinovial e ossos. A tigeciclina atingiu concentrações maiores nos tecidos do que no soro na vesícula biliar (38 vezes, n=6), pulmão (3,7 vezes, n=5) e cólon (2,3 vezes, n=6). A concentração da tigeciclina nesses tecidos após doses múltiplas ainda não foi estudada.

Metabolismo
A tigeciclina não é amplamente metabolizada. Os estudos *in vitro* com a tigeciclina utilizando microssomos hepáticos, cortes de fígado e hepatócitos de humanos resultaram apenas na formação de traços de metabólitos. Em voluntários saudáveis do sexo masculino tratados com a ^{14}C-tigeciclina, a tigeciclina foi a principal substância marcada com ^{14}C recuperada na urina e nas fezes, mas também estavam presentes um glicuronídeo, um metabólito N-acetil e um epímero da tigeciclina (cada um em quantidade inferior a 10% da dose administrada).

Eliminação
A recuperação da radioatividade total nas fezes e na urina após a administração da ^{14}C-tigeciclina indica que 59% da dose é eliminada por excreção biliar/fecal e 33%, na urina. De um modo geral, a via de eliminação primária da tigeciclina é a excreção biliar da tigeciclina inalterada. A glicuronidação e a excreção renal da tigeciclina inalterada representam vias secundárias. A tigeciclina é um substrato da P-gp com base em um estudo *in vitro* utilizando uma linha de células que superexpressou a P-gp. A contribuição potencial do transporte mediado por P-gp para a disposição *in vivo* da tigeciclina não é conhecida.

• Populações Especiais
Insuficiência Hepática
Em um estudo que compara 10 pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A), 10 pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) e cinco com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) a 23

indivíduos controle saudáveis pareados por idade e peso, a disposição farmacocinética da dose única da tigeciclina não sofreu alteração nos pacientes com insuficiência hepática leve. No entanto, a depuração sistêmica da tigeciclina foi reduzida em 25% e a sua meia-vida prolongada em 23% nos pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B). Além disso, a depuração sistêmica da tigeciclina foi reduzida em 55% e sua meia-vida prolongada em 43% nos pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C).

Com base no perfil farmacocinético da tigeciclina, não há justificativa para ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Child Pugh A e B). No entanto, em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C), a dose da tigeciclina deve ser reduzida para 100 mg seguida de 25 mg a cada 12 horas. Os pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) devem ser tratados com cautela e monitorados quanto à resposta ao tratamento (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática).

Insuficiência renal
Um estudo de dose única comparou seis indivíduos com insuficiência renal grave (depuração de creatinina Cl_{Cr} < 30 mL/min), quatro pacientes com doença renal em estágio terminal tratados com a tigeciclina 2 horas antes da hemodiálise, quatro pacientes com doença renal em estágio terminal tratados com a tigeciclina após a hemodiálise e seis indivíduos controle saudáveis. O perfil farmacocinético da tigeciclina não foi alterado em nenhum dos grupos de pacientes com insuficiência renal, e a tigeciclina não foi eliminada por hemodiálise. Não é necessário ajustar a dose da tigeciclina em pacientes com insuficiência renal ou nos submetidos a hemodiálise (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Uso em Pacientes com Insuficiência Renal).

Idosos
Não foram observadas diferenças globais na farmacocinética entre os indivíduos idosos saudáveis (n=15, idade de 65-75; n=13, idade >75) e os indivíduos mais jovens (n=18) que receberam uma dose única de 100 mg de tigeciclina. Portanto, não é necessário ajustar a dose de acordo com a idade.

Crianças
A farmacocinética da tigeciclina em pacientes com menos de 18 anos ainda não foi estabelecida.

Sexo
Em uma análise agrupada de 38 mulheres e 298 homens que participaram de estudos de farmacologia clínica, não houve diferença significativa na depuração média da tigeciclina (± DP) entre as mulheres (20,7±6,5 L/h) e os homens (22,8±8,7 L/h). Portanto, não é necessário ajustar a dose de acordo com o sexo.

Raça
Em uma análise agrupada de 73 indivíduos asiáticos, 53 negros, 15 hispânicos, 190 brancos e 3 indivíduos classificados como de "outras raças" que participaram de estudos de farmacologia clínica, não houve diferença significativa na depuração média da tigeciclina (±DP) entre os asiáticos (28,8±8,8 L/h), negros (23,0±7,8 L/h), hispânicos (24,3±6,5 L/h), brancos (22,1±8,9 L/h) e de "outras raças" (25,0±4,8 L/h). Portanto, não é necessário ajustar a dose de acordo com a raça.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sengecil® é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade conhecida à tigeciclina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Aumento na mortalidade
Aumento na mortalidade foi observado nos estudos clínicos Fase III e Fase IV de pacientes tratados com tigeciclina *versus* pacientes tratados com comparador. Em uma análise conjunta de todos os 13 estudos Fase III e Fase IV que incluíram o comparador, observou-se a ocorrência de morte em 4,0% (150/3788) dos pacientes que receberam tigeciclina e 3,0% (110/3646) dos pacientes que receberam drogas comparadoras, resultando em uma diferença de risco não ajustada de 0,9% (95% CI 0,1; 1,8). Em uma análise conjunta desses estudos, baseada em um modelo de efeitos randomizados com atribuição de peso aos estudos, a diferença de risco ajustada de mortalidade entre pacientes tratados com tigeciclina e com o comparador foi de 0,6% (95% CI 0,1; 1,2). A causa desse aumento não foi estabelecida. Este aumento na mortalidade deve ser considerado quando da seleção dentre as opções de tratamento (vide item 9. Reações Adversas).

Reações anafiláticas
Foram relatadas reações anafiláticas/reações anafilactóides, que podem ser potencialmente fatais, com praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo tigeciclina.

Hipersensibilidade às tetraciclinas
Os antibióticos da classe das glicilciclinas apresentam estrutura semelhante à das tetraciclinas. Assim, tigeciclina deve ser administrado com cautela a pacientes com hipersensibilidade conhecida aos antibióticos da classe das tetraciclinas.

Descoloração dos dentes
Os resultados dos estudos com a tigeciclina em ratos demonstraram descoloração dos ossos. A tigeciclina pode ser associada a descolorações permanentes durante o desenvolvimento dos dentes em humanos.

Colite pseudomembranosa
A colite pseudomembranosa já foi relatada com praticamente todos os agentes antibacterianos e sua gravidade pode variar de leve a potencialmente fatal. Portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano.

Pacientes com infecções intra-abdominais complicadas
Deve-se ter cautela ao considerar a monoterapia de tigeciclina em pacientes com infecções intra-abdominais complicadas (IAIc) secundárias à perfuração intestinal clinicamente aparente. Nos estudos de Fase III e IV em IAIc (n=2775), 140/1382 pacientes tratados com a tigeciclina e 142/1393 pacientes tratados com o comparador apresentaram perfurações intestinais. Desses pacientes, 8/140 tratados com tigeciclina e 8/142 tratados com o comparador desenvolveram choque séptico/sepse. A relação deste resultado com o tratamento não pode ser estabelecida.

Disfunção hepática
Casos isolados de disfunção hepática significante e falência hepática têm sido reportados em pacientes tratados com tigeciclina.

Reações adversas às tetraciclinas
Os antibióticos da classe das glicilciclina são estruturalmente semelhantes aos da classe das tetraciclinas e podem ter reações adversos semelhantes. Esses efeitos podem incluir: fotossensibilidade, pseudotumor cerebral, pancreatite e ação antianabólica (que resulta em ureia sanguínea (BUN) aumentada, azotemia, acidose e hiperfosfatemia).

Pancreatite aguda
Pancreatite aguda, que pode ser fatal, tem ocorrido (frequência: incomum) em associação ao tratamento com tigeciclina (vide item 9. Reações Adversas). O diagnóstico de pancreatite aguda deve ser considerado em pacientes recebendo tigeciclina os quais desenvolveram sintomas clínicos, sinais ou anormalidades laboratoriais sugestivas de pancreatite aguda. Casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos para pancreatite têm sido reportados. Os pacientes geralmente melhoram após a descontinuação de tigeciclina.
Deve-se considerar a interrupção do tratamento com tigeciclina em casos de suspeita de desenvolvimento de

pancreatite.

Coagulação sanguínea
Recomenda-se o monitoramento dos parâmetros de coagulação sanguínea, incluindo fibrinogênio no sangue, antes do início do tratamento com tigeciclina, e regularmente durante o tratamento (vide item 9. Reações Adversas).

Pneumonia adquirida em ambiente hospitalar
A segurança e eficácia da tigeciclina em pacientes com pneumonia adquirida em ambiente hospitalar (PAH) não foram estabelecidas. Em um estudo de pacientes com pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, os pacientes foram randomizados para receber tigeciclina (100 mg inicialmente, seguido por 50 mg a cada 12 horas) ou um comparador. Adicionalmente, os pacientes poderiam receber terapia adjuvante específica. O subgrupo de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) que receberam tigeciclina apresentaram taxas mais baixas de cura (47,9% versus 70,1% para população clinicamente avaliável) e maior mortalidade (25/131 [19,1%] versus 15/122 [12,3%]) que o comparador. Daqueles pacientes que estavam com pneumonia associada à ventilação mecânica e bacteremia no período basal, aqueles que receberam tigeciclina apresentaram mortalidade maior (9/18 [50,0%] *versus* 1/13 [7,7%]) que o comparador.

Micro-organismos resistentes
Como ocorre com outros antibióticos, o uso desse medicamento pode resultar em crescimento exagerado de micro-organismos resistentes, incluindo fungos. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento. Se ocorrer superinfecção, medidas adequadas devem ser adotadas.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Dados Pré-Clínicos de Segurança
Carcinogenicidade
Não foram realizados estudos de sobrevida em animais para avaliar o potencial carcinogênico da tigeciclina.

Mutagenicidade
Não foi encontrado potencial mutagênico nem clastogênico em uma bateria de testes, incluindo o teste de aberração cromossômica in vitro em células de ovário de hamster chinês (CHO), o teste de mutação em células CHO (locus HGRPT), os ensaios *in vitro* de mutação em células de linfoma de camundongos e o teste em micronúcleos *in vivo*.

Toxicidade reprodutiva
A tigeciclina não alterou o acasalamento nem a fertilidade de ratos nas exposições a até 4,7 vezes a dose diária humana com base na AUC. Em ratas, não houve efeitos relacionados ao composto sobre os ovários ou os ciclos estrais nas exposições a até 4,7 vezes a dose diária humana com base na AUC.

Em estudos de segurança pré-clínica, a tigeciclina marcada com ^{14}C cruzou a placenta e foi encontrada em tecidos fetais, incluindo estruturas ósseas fetais. A administração de tigeciclina foi associada a ligeiras reduções no peso fetal e um aumento da incidência de anomalias esqueléticas menores (atrasos na ossificação) em exposições de 4,7 e 1,1 vezes a dose diária humana com base na AUC em ratos e coelhos, respectivamente.

Os resultados de estudos em animais usando tigeciclina marcada com ^{14}C indicam que a tigeciclina é excretada facilmente através do leite de ratas lactantes. Consistente com a biodisponibilidade oral limitada da tigeciclina, há pouca ou nenhuma exposição sistêmica à tigeciclina em filhotes em amamentação como resultado da exposição através do leite materno.

Outros
Foram observadas diminuições de eritrócitos, reticulócitos, leucócitos e plaquetas, em associação à hipocelularidade da medula óssea, com a tigeciclina nas exposições 8,1 vezes e 9,8 vezes a dose diária humana com base na AUC em ratos e cães, respectivamente. Mostrou-se que essas alterações são reversíveis após duas semanas da administração.

A administração intravenosa em *bolus* da tigeciclina foi associada a uma resposta de histamina nos estudos pré-clínicos. Esses efeitos foram observados nas exposições 14,3 e 2,8 vezes a dose diária humana com base na AUC em

ratos e cães, respectivamente.

Não foram observadas evidências de fotossensibilidade em ratos após a administração da tigeciclina.

Gravidez
A tigeciclina pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Os resultados dos estudos em animais indicam que a tigeciclina atravessa a placenta e é encontrada em tecidos fetais. Foram observadas com a tigeciclina diminuição do peso fetal em ratos e coelhos (associados com atrasos na ossificação).

A tigeciclina não foi teratogênica em ratos ou coelhos (vide item 3. Características Farmacológicas).

Não há estudos adequados e bem-controlados de tigeciclina em mulheres grávidas. A tigeciclina deve ser usada durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto. O uso de tigeciclina ainda não foi avaliado durante o trabalho de parto e o parto.

Classificação de risco na gravidez: D
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Não se sabe se esse medicamento é excretado no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tigeciclina/metabólitos no leite (vide item 3. Características Farmacológicas). Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, deve-se ter cautela ao administrar tigeciclina a mulheres lactantes.

Fertilidade
Os efeitos da tigeciclina na fertilidade em humanos não foram estudados. Os estudos não clínicos realizados com tigeciclina em ratos não indicam efeitos prejudiciais no que diz respeito à fertilidade ou desempenho reprodutivo. (vide item 3. Características Farmacológicas).

Efeitos Sobre as Atividades que Requerem Concentração e Desempenho
A tigeciclina pode causar tontura (vide item 9. Reações Adversas), o que pode prejudicar a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas.

Abuso e Dependência
O abuso e a dependência do medicamento ainda não foram demonstrados e são improváveis.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática conforme critério médico e perfil do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg a cada 12 horas) e a digoxina (0,5 mg seguido de 0,25 mg a cada 24 horas) foram administradas concomitantemente a indivíduos saudáveis em um estudo de interação medicamentosa. A tigeciclina diminuiu discretamente a $C_{máx}$ da digoxina em 13%, mas não alterou a AUC nem a depuração da digoxina. Essa pequena alteração da $C_{máx}$ não alterou os efeitos farmacodinâmicos da digoxina no estado de equilíbrio medidos

pelas alterações nos intervalos de ECG. Além disso, a digoxina não alterou o perfil farmacocinético da tigeciclina. Portanto, não é necessário ajustar a dose quando a tigeciclina for administrada com a digoxina.

A administração concomitante da tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg a cada 12 horas) com a varfarina (dose única de 25 mg) a indivíduos saudáveis resultou em diminuição da depuração da R-varfarina e da S-varfarina de 40% e 23% e um aumento da AUC de 68% e 29%, respectivamente. A tigeciclina não alterou significativamente os efeitos da varfarina sobre a razão de normatização internacional (*International Normalized Ratio* - RNI) aumentada. Além disso, a varfarina não afetou o perfil farmacocinético da tigeciclina. No entanto, o tempo de protrombina ou outro teste de anticoagulação adequado deve ser monitorado caso a tigeciclina seja administrada com a varfarina.

Os estudos *in vitro* em microssomos hepáticos humanos indicam que a tigeciclina não inibe o metabolismo mediado por qualquer uma das 6 isoenzimas do citocromo CYP450 mencionadas a seguir: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. Dessa forma, não é de se esperar que a tigeciclina altere o metabolismo dos medicamentos metabolizados por essas enzimas. Além disso, como a tigeciclina não é amplamente metabolizada, não é de se esperar também que a depuração da tigeciclina seja afetada por medicamentos que inibem ou induzem a atividade dessas isoenzimas do CYP450.

Estudos *in vitro* utilizando células Caco-2 indicam que a tigeciclina não inibe o fluxo de digoxina, sugerindo que a tigeciclina não é inibidora da glicoproteína P (P-gp). Esta informação *in vitro* é consistente com a falta de efeito da tigeciclina na eliminação da digoxina observada no estudo *in vivo* de interação medicamentosa descrita acima.

A tigeciclina é um substrato da P-gp com base em um estudo *in vitro* utilizando uma linha de células que superexpressou a P-gp. A contribuição potencial do transporte mediado por P-gp para a disposição *in vivo* da tigeciclina não é conhecida. A coadministração de inibidores da P-gp (p. ex., cetoconazol ou ciclosporina) ou indutores da P-gp (p. ex., rifampicina) poderia afetar a farmacocinética da tigeciclina.

O uso concomitante de antibióticos e contraceptivos orais pode fazer com que os contraceptivos orais sejam menos eficazes.

O uso concomitante de tigeciclina e inibidores de calcineurina, como tacrolimus ou ciclosporina, pode levar a um aumento nas concentrações séricas mínimas dos inibidores de calcineurina. Portanto, as concentrações séricas do inibidor de calcineurina devem ser monitoradas durante o tratamento com tigeciclina para evitar a toxicidade do medicamento.

Interferência com Exames Laboratoriais e Outros Exames Diagnósticos
Não há relato de interação do medicamento com exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação
Sengecil® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

Após a reconstituição, **Sengecil®** deverá ser utilizado imediatamente. A solução reconstituída deve ser transferida e, depois, diluída para a infusão intravenosa

O prazo da validade do produto mantido em sua embalagem original é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
Sengecil® após reconstituição, é uma solução límpida, amarela a alaranjada e praticamente isenta de partículas.
Sengecil® é um pó compacto alaranjado, que pode estar intacto ou fragmentado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia
O esquema posológico recomendado para **Sengecil®** é dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 horas. As infusões intravenosas (IV) de **Sengecil®** devem ser administradas por um período de aproximadamente 30 a 60 minutos a cada 12 horas.

A duração recomendada do tratamento com **Sengecil®** para infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) ou Infecções intra-abdominais complicadas (IAIc) é de 5 a 14 dias. A duração recomendada do tratamento com **Sengecil®** para pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é de 7 a 14 dias. A duração da terapia deve ser definida com base na gravidade e no local da infecção e de acordo com o progresso clínico e bacteriológico do paciente.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal
Não é necessário ajustar a dose de **Sengecil®** em pacientes com insuficiência renal ou submetidos à hemodiálise (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinética).

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática
Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (*Child Pugh* A e B). Com base no perfil farmacocinético da tigeciclina em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child Pugh* C), a dose da tigeciclina deve ser alterada para 100 mg seguida de 25 mg a cada 12 horas. Os pacientes com insuficiência hepática grave (*Child Pugh* C) devem ser tratados com cautela e monitorados quanto à resposta ao tratamento (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinética).

Uso em crianças
A segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Portanto, não se recomenda o uso em pacientes com menos de 18 anos.

Uso em idosos
Em uma análise conjunta de 3.900 indivíduos que receberam tigeciclina em estudos clínicos na Fase III e IV, 1.026 tinham 65 anos e mais. Desses, 419 tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças inesperadas na segurança entre estes indivíduos e indivíduos mais jovens. Não é necessário ajustar a dose em pacientes idosos.

Raça e sexo

Não é necessário ajustar a dose de acordo com a raça ou o sexo (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinética).

Modo de administração
Infusão intravenosa.

Cuidados especiais de manuseio e descarte
O pó liófilo deve ser reconstituído com 5,3 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% USP ou solução de dextrose a 5% USP para atingir a concentração de 10 mg/mL de tigeciclina. O frasco-ampola deve ser agitado delicadamente com movimentos circulares até o medicamento se dissolver. Retire 5 mL da solução reconstituída do frasco-ampola e adicione a uma bolsa para infusão IV de 100 mL. Para uma dose de 100 mg, reconstituir dois frascos-ampolas e transferir para uma bolsa IV de 100 mL. (Observação: O frasco-ampola contém um excedente de 6%. Assim, 5 mL da solução reconstituída equivale a 50 mg do medicamento). A solução reconstituída deve ter a coloração amarela a alaranjada; caso contrário, a solução deve ser desprezada. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a material particulado e alterações de cor (p. ex., cor verde ou preta) antes da administração sempre que possível. Uma vez reconstituído, **Sengecil®** deverá ser utilizado imediatamente.

Sengecil® pode ser administrado por via intravenosa através de um equipo exclusivo em Y. Se o mesmo equipo intravenoso for utilizado para a infusão sequencial de vários medicamentos, o equipo deve ser lavado antes e depois da infusão de **Sengecil®** com solução de cloreto de sódio a 0,9% USP ou solução de dextrose a 5% USP. A infusão deve ser administrada com uma solução compatível com **Sengecil®** e com qualquer outro(s) medicamento(s) administrado(s) por esse equipo intravenoso que seja compatível (vide item a seguir).

Compatibilidades, incompatibilidades

As soluções intravenosas compatíveis incluem a solução de cloreto de sódio a 0,9% USP, a solução de dextrose a 5% USP e a solução de Ringer lactato USP.

Sengecil® é compatível com os seguintes medicamentos ou diluentes quando utilizada como solução fisiológica 0,9% USP ou solução de dextrose a 5%, USP e administrados simultaneamente pelo mesmo equipo intravenoso: amicacina, dobutamina, cloridrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, solução de Ringer lactato, cloridrato de lidocaína, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina/tazobactam (formulação com EDTA), cloreto de potássio, propofol, cloridrato de ranitidina, teofilina e tobramicina.

Os seguintes medicamentos **não** devem ser administrados simultaneamente pelo mesmo equipo de **Sengecil®**: anfotericina B, complexo lipídico de anfotericina B, diazepam, esomeprazol e omeprazol.

Dose omitida

Use a dose esquecida o mais rápido possível. Se a dose esquecida estiver quase na hora da próxima dose programada, essa dose pode ser ignorada.
Não use medicamento extra para compensar a dose esquecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A frequência esperada das reações adversas está apresentada em frequência Council for International Organizations of Medical Sciences CIOMS nas seguintes categorias:

Muito Comum:	≥10%
Comum:	≥1% e < 10%
Incomum:	≥0,1% e < 1%
Rara:	≥0,01% e <0,1%
Muito Rara:	<0,01%
Frequência não conhecida	não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Nos pacientes que receberam tigeciclina, as seguintes reações adversas foram relatadas:

Classe de Sistema Corpóreo	**Reação Adversa**
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	
Comum	Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado, tempo de protrombina (TP) prolongado, trombocitopenia
Incomum	Razão de normatização internacional (RNI) aumentada
Rara	Hipofibrinogenemia
Distúrbios do sistema imunológico	
Frequência não conhecida	Reação anafilática/reaçãoanafilactóide
Distúrbios do sistema nutricional e metabolismo	
Comum	Hipoproteinemia, hipoglicemia, diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Tontura, dor de cabeça
Distúrbios vasculares	
Comum	Flebite
Incomum	Tromboflebite
Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastino	
Comum	Pneumonia
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Náuseas, vômitos, diarreia
Comum	Dor abdominal, dispepsia
Incomum	Pancreatite aguda

Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Aspartato aminotransferase (AST) aumentada, alanina aminotransferase (ALT) aumentada*, hiperbilirrubinemia
Incomum	Icterícia
Frequência não conhecida	Colestase
Distúrbios do sistema subcutâneo e pele**	
Comum	Prurido, erupções cutâneas
Frequência não conhecida	Reações cutâneas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Comum	Cicatrização prejudicada, reação no local da administração
Incomum	Inflamação no local da administração, dor no local da administração, edema no local da administração, flebite no local da administração.
Investigações	
Comum	Amilase aumentada, ureia no sangue aumentada (BUN).

* As anormalidades de AST e ALT nos pacientes tratados com a tigeciclina foram relatadas com mais frequência no período pós-terapia que nos pacientes tratados com o medicamento comparador, que ocorreram com maior frequência durante a terapia.
** A tigeciclina é estruturalmente semelhante aos medicamentos antibacterianos da classe das tetraciclinas e pode ter efeitos adversos semelhantes. Tais efeitos podem incluir: Erupção fixa.

Em uma análise conjunta de todos os 13 Estudos Fase III e IV que incluíram um comparador, ocorreu morte em 4,0% (150/3788) dos pacientes recebendo tigeciclina e 3,0% (110/3646) dos pacientes recebendo comparadores. Numa análise conjunta desses estudos, a diferença do risco da mortalidade foi 0,9% (95% CI 0,1, 1,8) entre pacientes tratados com tigeciclina e com comparador. Em uma análise conjunta desses estudos, baseada em um modelo de efeitos randomizados com atribuição de peso aos estudos, a diferença de risco ajustada de mortalidade entre pacientes tratados com tigeciclina e o comparador foi de 0,6% (95% CI 0,1, 1,2).

Nenhuma diferença significante foi observada entre os tratamentos por tipo de infecção (veja tabela 14).
A causa do desequilíbrio não foi estabelecida. Geralmente as mortes foram resultadas da piora da infecção, complicações de infecção ou co-morbidades subjacentes.

Tabela 14. Pacientes com Ocorrência de Morte por Tipo de Infecção

	tigeciclina		Comparador		Diferença de Risco*
Tipo de Infecção	n/N	%	n/N	%	% (95% CI)
IPPMc	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5, 1,9)
IAIc	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0,8 (-0,4, 2,1)
PAC	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3, 2,7)
PN	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,6, 6,4)
Não-VAP[a]	41/336	12,2	42/345	12,2	0,0 (-5,1, 5,2)
VAP[a]	25/131	19,1	15/122	12,3	6,8 (-2,9, 16,2)
RP	11/128	8,6	2/43	4,7	3,9 (-9,1. 11,6)
DFI	7/553	1,3	3/508	0,6	0,7 (-0,8, 2,2)
Global Não Ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,9 (0,1, 1,8)
Global Ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,6 (0,1, 1,2)**

PAC = Pneumonia adquirida na comunidade IAIc = Infecções intra-abdominais complicadas; IPPMc = Infecções de pele e partes moles complicadas; PN = Pneumonia nosocomial; VAP = Pneumonia associada à ventilação; RP = Patógenos Resistentes; DFI = infecções do pé diabético.
* Diferença entre a porcentagem de pacientes que morreram nos grupos de tigeciclina e do comparador. O CI de 95% foi calculado usando o Método de Pontuação de Wilson com correção contínua.
** Estimativa da diferença de risco Global Ajustado (efeitos randomizados com atribuição de peso aos estudos) e 95% CI a Estes são sub-grupos da população PN.

Nota: Os estudos incluem 300, 305 e 900 (IPPMc), 301, 306, 315, 316, 400 (IAIc), 308 e 313 (PAC), 311 (PN), 307 [Estudo de Patógenos resistentes gram-positivos em pacientes com MRSA ou *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE)], e 319 (DFI com ou sem osteomielite).

Os eventos adversos mais comuns decorrentes do tratamento relacionados ao medicamento nos pacientes tratados com a tigeciclina foram náusea, 29,9% (19,3% leve; 9,2% moderada; 1,4% grave) e vômitos, 19,9% (12,1% leve; 6,8% moderado; 1,1% grave). No geral, náuseas ou vômitos ocorreram no início do tratamento (Dias 1-2).

A descontinuação da tigeciclina foi mais frequentemente associada à náusea (1,6%) e vômito (1,3%).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não estão disponíveis informações específicas sobre o tratamento da superdosagem de tigeciclina. A administração intravenosa da tigeciclina na dose única de 300 mg em infusão de 60 minutos em voluntários saudáveis resultou em aumento da incidência de náusea e vômito.

Nos estudos de toxicidade de dose única IV conduzidos com a tigeciclina em camundongos, a dose letal (DL50) mediana estimada foi de 124 mg/kg em machos e 98 mg/kg em fêmeas. Em ratos, a DL50 estimada foi de 106 mg/kg em ambos os sexos. A tigeciclina não é eliminada em quantidades significativas por hemodiálise.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS nº – 1.0298.0583

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - COM RETENÇÃO DA RECEITA.
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/12/2024.

R_0583_03-1

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/03/2025	------	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Características farmacológicas Reações Adversas	VPS	50 mg de pó liofilizado para solução para infusão
09/01/2025	0031339/25-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	CONTRAINDICAÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 mg de pó liofilizado para solução para infusão
28/04/2023	0427170/23-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Inclusão inicial de texto de bula	VPS	50 mg de pó liofilizado para solução para infusão

04/07//2023	0685964/23-0	1808 – SIMILAR – Notificação da Alteração de Texto de Bula	------	------	------	------	Resultado de eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Reações Adversas	VPS	50 mg de pó liofilizado para solução para infusão
22/11/2023	-	10450 – SIMILAR – Notificação da Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	------	------	------	------	2. Resultados de Eficácia	VPS	50 mg de pó liofilizado para solução para infusão