

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrTYGACIL^{MD}

Tigécycline pour injection

Poudre lyophilisée, stérile, à 50 mg/fiole, pour administration intraveineuse
50 mg/fiole

Norme reconnue

Antibiotique de la classe des tétracyclines
(dérivé de la glycylicycline)

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
SEP 14, 2006

Date de révision :
25 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251294

M.D. de Wyeth LLC
Pfizer Canada SRI, licencié

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

8 Mises en garde et précautions, Généralités	2020-04
8 Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire	2020-04
9 Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament	2020-04
Renseignements destinés aux patients	2020-04

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	9
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	15

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	18
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	18
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	19
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	19
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	20
9.5	Interactions médicament-aliment.....	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	21
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
10.1	Mode d'action.....	21
10.2	Pharmacodynamie.....	21
10.3	Pharmacocinétique.....	22
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	25
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	25
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	26
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	26
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	26
14.2	Résultats de l'étude.....	29
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	62

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TYGACIL (tigécyline) est indiqué dans le traitement des patients de 18 ans ou plus, atteints des infections suivantes, quand elles sont causées par des souches sensibles des microorganismes désignés :

- Les infections compliquées de la peau et des structures cutanées (IcPSC), causées par *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (seulement les souches sensibles à la vancomycine), *Staphylococcus aureus* (souches sensibles ou résistantes à la méthicilline), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Bacteroides fragilis*.

Les patients atteints d'une grave maladie sous-jacente, comme les personnes immunodéprimées, et les patients atteints d'une infection au niveau d'un ulcère de décubitus ou dont l'infection nécessitait plus de 14 jours de traitement (une fasciite nécrosante par exemple) étaient exclus des essais cliniques.

- Les infections intra-abdominales compliquées (IIAc) causées par *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (seulement les souches sensibles à la vancomycine), *Staphylococcus aureus* (seulement les souches sensibles à la méthicilline), le groupe *Streptococcus anginosus* (y compris *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* ou *Peptostreptococcus micros*.
- La pneumonie extra-hospitalière (PEH) (seulement les infections légères ou modérées) causée par *Hæmophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (seulement les isolats sensibles à la pénicilline), *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*.

TYGACIL (tigécyline) n'est pas indiqué pour le traitement de la pneumonie nosocomiale ou de la pneumonie associée à la ventilation mécanique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de TYGACIL et des autres agents antibactériens, il convient d'utiliser TYGACIL seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

On doit faire des prélèvements appropriés pour procéder à un examen bactériologique afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la tigécyline. Une fois les résultats de cet examen connus, le traitement antimicrobien doit être ajusté si nécessaire. Un traitement par TYGACIL peut être commencé de manière empirique avant que les résultats soient connus. La tigécyline exerce une activité in vitro réduite sur les espèces de *Proteus*, de *Providencia* et de *Morganella*. *Pseudomonas aeruginosa* présente une résistance inhérente à TYGACIL.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament ne varient pas selon l'âge. Une brève discussion à ce sujet se trouve sous 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

TYGACIL (tigécycline) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la tigécycline ou aux antibiotiques de la classe des tétracyclines, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sur la base des données pharmacocinétiques collectées chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C selon la classification de Child-Pugh), la dose de TYGACIL (tigécycline) doit être modifiée chez ces patients (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

La posologie recommandée de TYGACIL consiste en une dose initiale de 100 mg, suivie de 50 mg toutes les 12 heures. Les perfusions intraveineuses (i.v.) de TYGACIL doivent être administrées en 30 à 60 minutes toutes les 12 heures.

Dans le cas des IcPSC ou des IIAC, on recommande un traitement de 5 à 14 jours.

Dans le cas d'une PEH (seulement les infections légères ou modérées), on recommande un traitement de 7 à 14 jours.

La durée du traitement doit dépendre de la gravité et du foyer de l'infection de même que de l'évolution clinique et bactériologique du patient.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de TYGACIL n'est justifié en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B selon la classification de Child-Pugh) (*voir* 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Insuffisance hépatique sévère

En raison du profil pharmacocinétique de TYGACIL observé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C selon la classification de Child-Pugh), la posologie doit être modifiée comme suit : 100 mg suivis de 25 mg toutes les 12 heures. Ces patients doivent être traités avec prudence et leur réponse au traitement doit être surveillée (*voir* 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale

Sur la base des données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de TYGACIL pour les insuffisants rénaux ou les hémodialysés (*voir* 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Autre

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de TYGACIL en fonction de l'âge (adultes de 18 ans ou plus), du sexe ou de la race (*voir* 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Tableau 1 – Reconstitution

Volume de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration par mL
5 mL	5,3 mL	5 mL	10 mg/mL*

* Le pH de la solution reconstituée se situe entre 4,5 et 5,5.

Le contenu de chaque fiole de TYGACIL doit être reconstitué avec 5,3 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP, de dextrose à 5 % pour injection USP ou de solution de Ringer au lactate USP, pour obtenir une concentration de 10 mg/mL de tigécycline. (Note : La fiole contient 6 % d'excédent pour que 5 mL de la solution reconstituée contienne 50 mg du médicament.) Agiter doucement la fiole en la faisant tourner jusqu'à la dissolution du médicament.

Dilution :

Prélever 5 mL de la solution reconstituée et l'ajouter à un sac i.v. de 100 mL pour perfusion (pour une dose de 100 mg, reconstituer deux fioles; pour une dose de 50 mg, reconstituer 1 fiole). La concentration maximale dans le sac i.v. doit être de 1 mg/mL. **La solution reconstituée doit être jaune ou orange; sinon, il faut la jeter.** Avant d'administrer un produit parentéral, il faut l'examiner visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur (couleur verte ou noire par exemple), si la solution et le contenant le permettent.

Les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP et de dextrose à 5 % pour injection USP de même que la solution de Ringer au lactate USP sont des solutions intraveineuses compatibles.

Une fois reconstitué, TYGACIL peut être conservé à une température ambiante n'excédant pas 25 °C (77 °F) pendant un maximum de 24 heures (dans la fiole pendant un maximum de 6 heures et dans le

sac i.v. les heures restantes). Une fois mélangé avec le chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP ou le dextrose à 5 % pour injection USP, TYGACIL peut également être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), pendant un maximum de 48 heures, après le transfert immédiat de la solution reconstituée dans le sac i.v. (*voir* 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

Il faut utiliser la solution reconstituée immédiatement si la température du lieu où elle est conservée dépasse 25 °C (77 °F).

La concentration de la solution intraveineuse est de 1 mg/mL (dose de charge de 100 mg dans 100 mL) ou de 0,5 mg/mL (dose de 50 mg dans 100 mL).

4.4 Administration

Les perfusions intraveineuses de TYGACIL doivent être administrées en 30 à 60 minutes toutes les 12 heures.

TYGACIL peut être administré au moyen d'une tubulure spéciale ou d'un site d'injection en Y. Si la même tubulure est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments, il faut la rincer avant et après la perfusion de TYGACIL avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP ou du dextrose à 5 % pour injection USP. La solution choisie doit être compatible avec TYGACIL et les autres médicaments administrés dans cette tubulure.

Quand il est administré dans un site d'injection en Y, TYGACIL est compatible avec les médicaments ou diluants suivants lorsqu'il est utilisé avec le chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP ou le dextrose à 5 % pour injection USP :

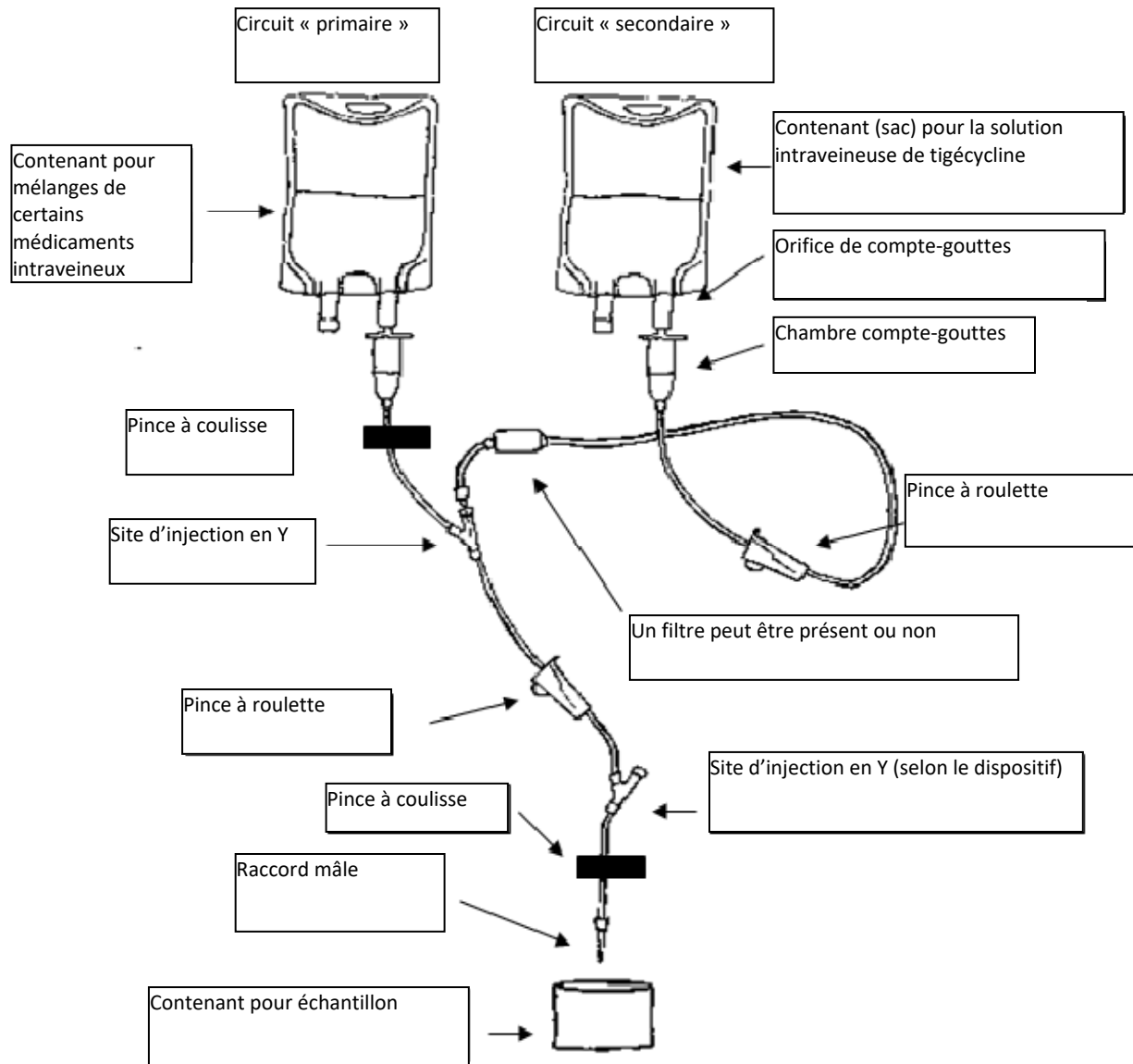
- chlorhydrate de dopamine pour injection USP (1,6 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- chlorhydrate de lidocaïne pour injection USP (2,0 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- solution de Ringer au lactate USP (sac de 250 mL),
- concentré de chlorure de potassium pour injection USP (0,04 mEq/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- ranitidine pour injection USP (0,6 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- théophylline (1,6 mg/mL dans du dextrose à 5 % pour injection),
- dobutamine pour injection USP (1,0 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- sulfate d'amikacine pour injection USP (2,5 et 5,0 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- gentamicine pour injection USP (1,4 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- tobramycine pour injection USP (1,4 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- halopéridol pour injection USP (0,2 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- métoclopramide pour injection USP (3 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- sulfate de morphine pour injection USP (0,5 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),
- bitartrate de norépinéphrine pour injection USP (4 µg/mL dans du dextrose à 5 % pour injection),
- émulsion de propofol injectable à 1 % (10 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection),

- pipéracilline sodique/tazobactam sodique (contenant de l'EDTA) en poudre pour injection (40 mg de pipéracilline et 5 mg de tazobactam par mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection).

Les médicaments suivants ne doivent pas être administrés simultanément dans le même site d'injection en Y que TYGACIL : amphotéricine B, complexe lipidique d'amphotéricine B, diazépam, ésoméprazole et oméprazole.

Voici un schéma général de nécessaire pour perfusion muni d'un site d'injection en Y :

Figure 1 : Schéma général de nécessaire pour perfusion muni d'un site d'injection en Y



4.5 Dose omise

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

5 SURDOSAGE

Nous ne disposons d'aucune information précise sur le traitement du surdosage à TYGACIL (tigécycline). L'administration intraveineuse d'une seule dose de 300 mg de tigécycline pendant 60 minutes à des sujets sains a fait augmenter l'incidence des nausées et des vomissements. Lors des études sur la toxicité d'une seule dose de tigécycline administrée par voie i.v. chez la souris, la dose létale médiane (DL₅₀) estimée était de 124 mg/kg pour les mâles et de 98 mg/kg pour les femelles. Chez le rat, la DL₅₀ estimée était de 106 mg/kg pour les deux sexes. La tigécycline n'est pas éliminée de manière appréciable par l'hémodialyse.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée, stérile 50 mg de tigécycline par fiole	Acide chlorhydrique Hydroxyde de sodium Lactose monohydraté

TYGACIL (tigécycline) pour injection se présente dans une fiole de verre de type I, de 5 mL, à dose unique.

TYGACIL est une poudre ou un pain lyophilisé orange. Chaque fiole de TYGACIL contient 50 mg de poudre lyophilisée de tigécycline pour perfusion intraveineuse et 100 mg de lactose monohydraté. Le pH est ajusté avec de l'acide chlorhydrique et, si nécessaire, de l'hydroxyde de sodium. Ce produit ne contient aucun agent de conservation.

Il est fourni en boîtes de 10 fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mortalité de toutes causes

Une hausse de la mortalité de toutes causes a été constatée dans une méta-analyse des essais de phase III et IV où TYGACIL a été comparé à un traitement de référence. Dans l'ensemble des 13 études de phase III et IV qui comprenaient un traitement de référence, 4,0 % (150/3 788) des sujets sous TYGACIL et 3,0 % (110/3 646) de ceux recevant un médicament de référence sont morts. L'analyse groupée de ces études, basée sur un modèle à effets aléatoires avec pondération des études, a révélé une différence ajustée de risque de mortalité de toutes causes de 0,6 % (IC à 95 % : 0,1; 1,2) entre les sujets sous TYGACIL et ceux sous traitement de référence. Une analyse de la mortalité dans toutes les études ayant porté sur des indications approuvées (infections compliquées de la peau et des structures cutanées, infections intra-abdominales compliquées et pneumonie

extra-hospitalière), y compris les essais menés après la commercialisation, a mis en évidence un taux de mortalité ajusté de 2,5 % (66/2 640) pour la tigécycline et de 1,8 % (48/2 628) pour l'agent de comparaison. La différence ajustée du risque de mortalité stratifié en fonction de la pondération des études a été de 0,6 % (IC à 95 % : 0,0; 1,2).

La raison de cette différence des taux de mortalité n'a pas été établie. En général, les décès résultaient d'une aggravation ou de complications de l'infection traitée, ou de maladies concomitantes sous-jacentes. Cela dit, TYGACIL doit être réservé aux cas où les autres options thérapeutiques ne conviennent pas (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Manifestations indésirables entraînant la mort).

Généralités

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sont survenues pendant le traitement par TYGACIL (tigécycline) et sont susceptibles de menacer la vie.

Les glycylicyclines et les tétracyclines ont des structures semblables et pourraient donc produire des effets indésirables semblables. Parmi ces effets mentionnons la photosensibilité, le syndrome d'hypertension crânienne bénigne, la pancréatite et une action antianabolique (entraînant une élévation de l'azote uréique, une urémie, une acidose et une hyperphosphatémie).

Des cas de pancréatite aiguë, parfois mortelle, ont été associés au traitement par la tigécycline (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Un diagnostic de pancréatite aiguë devrait être envisagé chez les patients sous tigécycline qui présentent des symptômes et signes cliniques, ou qui obtiennent des résultats aux épreuves de laboratoire évocateurs de cette affection. Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés chez des patients exempts de facteurs de risque connus. L'état des patients s'améliore habituellement après l'arrêt du traitement. Il faudrait songer à mettre fin au traitement par la tigécycline si l'on soupçonne la présence d'une pancréatite.

Chez l'humain, l'administration de tigécycline durant le développement des dents (la dernière moitié de la grossesse, la petite enfance et l'enfance jusqu'à l'âge de 8 ans) pourrait être associée à un changement de couleur permanent des dents. Les résultats d'études menées sur la tigécycline chez le rat ont révélé que des os avaient changé de couleur.

Durant un traitement antibiotique, on peut observer une colonisation ou une surinfection des voies digestives, génito-urinaires et respiratoires avec *Candida*, *Proteus* ou *Pseudomonas*. Les patients doivent être surveillés de près durant le traitement. En cas de surinfection, il faut prendre des mesures appropriées.

L'emploi de tigécycline avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament et nécessiter un ajustement posologique ainsi qu'une surveillance du patient (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

TYGACIL n'est pas indiqué dans le traitement des infections du pied diabétique. L'innocuité et l'efficacité de TYGACIL chez les patients atteints d'une infection du pied diabétique n'ont pas été établies.

L'administration de TYGACIL (tigécycline) en monothérapie aux patients atteints d'une IIAc secondaire à une perforation intestinale manifeste sur le plan clinique impose la prudence (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Lors des études de phase III sur les IIAc (n = 1 642), 6 patients sous TYGACIL et 2 patients sous imipénem/cilastatine présentaient une perforation intestinale et ont développé un sepsis ou un choc septique. Les 6 patients sous TYGACIL avaient des scores APACHE II plus élevés

(médiane de 13) que les 2 patients sous imipénem/cilastatine (scores de 4 et de 6). En raison de la différence de score APACHE II entre les groupes de traitement au départ et à cause des sujets peu nombreux, une relation entre ce résultat et le traitement ne peut pas être démontrée.

TYGACIL n'est **pas** indiqué dans le traitement de la pneumonie extra-hospitalière grave. L'innocuité et l'efficacité de TYGACIL chez les patients atteints d'une pneumonie extra-hospitalière grave n'ont pas été étudiées (*voir* 14 ÉTUDES CLINIQUES). L'utilisation de TYGACIL dans des cas soupçonnés ou confirmés de pneumonie causée par des agents pathogènes multirésistants n'a fait l'objet d'aucun essai clinique.

Différence sur le plan de la mortalité et taux de guérison inférieurs dans les cas de pneumonie nosocomiale

TYGACIL n'est **pas** indiqué dans le traitement de la pneumonie nosocomiale (PN). L'innocuité et l'efficacité de TYGACIL chez les patients atteints d'une PN n'ont pas été établies. Dans une étude menée auprès de patients atteints d'une pneumonie nosocomiale, le sous-groupe de patients atteints d'une pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAVM) qui avaient pris TYGACIL présentait un taux de guérison inférieur (47,9 % comparativement à 70,1 % pour la population évaluable sur le plan clinique) et un taux de mortalité supérieur (25/131 [19,1 %] comparativement à 15/122 [12,3 %]) à ceux observés chez les patients ayant reçu le traitement de référence. Parmi les patients dont la pneumonie était associée à la ventilation mécanique et ceux qui étaient bactériémiques au départ, la mortalité était plus élevée chez les patients traités par TYGACIL (9/18 [50,0 %]) que chez ceux recevant le traitement de référence (1/13 [7,7 %]).

Appareil cardiovasculaire

Les données cliniques ne permettent pas d'exclure de manière concluante un effet de l'administration de tigécycline sur la repolarisation cardiaque (*voir* 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Appareil cardiovasculaire).

On a une expérience clinique limitée sur l'administration de tigécycline à des patients présentant un allongement connu de l'intervalle QTc ou une hypokaliémie, ou recevant un antiarythmique de classe IA (comme la quinidine et le procainamide) ou de classe III (comme l'amiodarone et le sotalol), ou en présence d'autres états proarythmiques.

Des études pharmacocinétiques sur l'interaction entre la tigécycline et les médicaments qui allongent l'intervalle QTc, comme le cisapride, l'érythromycine, les antipsychotiques et les antidépresseurs tricycliques, n'ont pas été menées. L'effet de la tigécycline n'a pas été étudié non plus chez des patients présentant un allongement congénital de l'intervalle QT. On s'attend à ce que ces personnes soient plus sujettes à un allongement de l'intervalle QT d'origine médicamenteuse.

L'ampleur de l'allongement du QTc pourrait augmenter de pair avec la concentration des médicaments; c'est pourquoi il ne faut pas dépasser la dose recommandée de TYGACIL ni sa vitesse de perfusion recommandée (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients doivent être avisés de communiquer avec leur médecin s'ils ont des palpitations ou des évanouissements durant leur traitement par TYGACIL.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La tigécycline peut causer des étourdissements. Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Appareil digestif

Maladie associée à *Clostridium difficile*

Des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés en rapport avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, y compris TYGACIL. Leur gravité peut varier d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée, ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après avoir pris un antibiotique. Les cas de MACD sont survenus jusqu'à 2 mois après la prise des antibiotiques.

Le traitement par des antibiotiques peut modifier la flore normale du côlon et provoquer la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit des toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue des MACD. Celles-ci peuvent être réfractaires aux traitements antimicrobiens et entraîner des taux élevés de morbidité et de mortalité.

En cas de MACD soupçonnée ou confirmée, on doit prendre des mesures thérapeutiques appropriées. Dans les cas légers de MACD, il suffit habituellement d'interrompre le traitement antibiotique qui n'est pas dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments protéiniques et d'un antibiotique efficace contre *Clostridium difficile*. Lorsque cela est justifié d'un point de vue clinique, on devrait évaluer la nécessité de pratiquer une intervention chirurgicale, laquelle peut être requise chez certains patients gravement atteints (voir 8 EFFET INDÉSIRABLES).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des augmentations de la concentration totale de bilirubine, du temps de Quick et des transaminases ont été observées chez des patients traités par la tigécycline. Des cas isolés de dysfonctionnement hépatique important et d'insuffisance hépatique ont été relevés chez des patients sous tigécycline. Les signes de détérioration du fonctionnement hépatique doivent être recherchés chez les patients qui présentent des anomalies du bilan hépatique durant un traitement par la tigécycline, et il faut évaluer les risques et les avantages de la poursuite du traitement. Des effets indésirables peuvent apparaître après l'interruption du traitement.

Des cas de pancréatite ont été signalés.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La surveillance des paramètres de la coagulation, y compris le fibrinogène sanguin, est recommandée avant l'instauration du traitement par la tigécycline et à intervalles réguliers pendant le traitement.

Le temps de Quick ou un autre paramètre approprié de la coagulation devrait être surveillé si la tigécycline est administrée avec la warfarine.

La surveillance des concentrations sanguines des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, cyclosporine) avant, durant et après le traitement par la tigécycline, combinée à un ajustement posologique approprié, est recommandée (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Les effets de la tigécycline sur la fertilité humaine n'ont fait l'objet d'aucune étude. Des études non cliniques menées chez le rat n'ont révélé aucun effet délétère de la tigécycline sur la fécondité ou la performance de reproduction.

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes

Prescrire TYGACIL à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude contrôlée adéquate n'a été menée sur TYGACIL chez la femme enceinte. TYGACIL ne doit être utilisé que si les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

TYGACIL peut nuire au fœtus quand il est administré à une femme enceinte. Les résultats d'études animales indiquent que la tigécycline traverse le placenta et se retrouve dans des tissus fœtaux. La tigécycline n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. Une réduction du poids fœtal et une augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques mineures (accompagnées d'un retard d'ossification) ont été constatées chez le rat et le lapin, et une perte de fœtus a été observée chez le lapin avec la tigécycline (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

L'administration de TYGACIL pendant le travail et l'accouchement n'a pas été étudiée.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le médicament passe dans le lait humain. Toutefois, les données pharmacodynamiques et toxicologiques actuelles indiquent que la tigécycline et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'animal (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement). Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain et vu le risque de jaunissement ou de brunissement permanent des dents ou des os de l'enfant allaité, TYGACIL ne devrait être administré à une femme qui allaite que si les bienfaits possibles pour celle-ci l'emportent sur les risques pour l'enfant allaité (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population. Aucune étude n'a été menée chez les enfants pour évaluer l'innocuité et l'efficacité en raison du risque de mortalité élevé constaté lors des études réalisées auprès de patients adultes. La tigécycline peut causer une décoloration des dents chez les enfants de moins de 8 ans (*voir* 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Sur les 2 514 sujets qui ont reçu TYGACIL dans le cadre d'études cliniques de phase III, 664 d'entre eux avaient 65 ans ou plus et 288, 75 ans ou plus. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais une plus grande vulnérabilité de certaines personnes âgées aux effets indésirables ne peut pas être exclue.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le taux global d'effets indésirables liés à TYGACIL (tigécycline) s'élevait à 41 %. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent, d'après les investigateurs, chez les patients traités par TYGACIL (tigécycline) sont les nausées (18,9 %), d'intensité légère, modérée et grave chez 11,6 %, 6,4 % et 0,9 % des patients, et les vomissements (12,4 %), d'intensité légère, modérée et grave chez 7,4 %, 4,3 % et 0,6 % des patients. En général, les nausées et les vomissements sont apparus au début du traitement (les deux premiers jours) et ont duré en moyenne de 2 à 4 jours.

Le taux d'arrêt du traitement à cause d'un effet indésirable était de 6,7 % chez les sujets sous tigécycline. L'arrêt du traitement par la tigécycline était dû le plus souvent à des nausées (1,1 %) ou à des vomissements (1,1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Au cours des études cliniques de phase III, 2 514 patients ont été traités par TYGACIL. Ces patients ont reçu au moins 1 dose de TYGACIL. Dans les études contrôlées par un traitement actif, à répartition aléatoire selon un rapport de 1:1, 2 274 patients atteints d'infections intra-abdominales compliquées, d'infections compliquées de la peau et des structures cutanées, de pneumonie extra-hospitalière ou de pneumonie nosocomiale ont été traités par TYGACIL pendant un maximum de 14 jours (*voir* 14 ÉTUDES CLINIQUES). Dans le cadre d'études cliniques sur des agents pathogènes résistants non contrôlées ou à répartition aléatoire selon un rapport de 3:1, 184 patients ont été traités pendant un maximum de 14 jours, tandis que 56 patients ont été traités pendant un maximum de 28 jours.

Le tableau 3 montre l'incidence (%) des effets indésirables apparus pendant le traitement (de l'avis des investigateurs) chez au moins 1 % des patients recevant TYGACIL dans le cadre des études cliniques de phase III.

Tableau 3 – Incidence (%) des effets indésirables constatés chez ≥ 1 % des patients recevant TYGACIL dans le cadre des études cliniques de phase III

Manifestations indésirables	TYGACIL^a (n = 2 514)	Traitement de référence (n = 2 307)
Quelconques	41,0	32,4
Organisme entier	6,2	6,1
Douleurs abdominales	1,2	0,6
Céphalées	1,2	1,7
Appareil cardiovasculaire	3,7	5,0
Phlébite	1,5	2,3
Appareil digestif	27,2	14,9
Nausées	18,9	7,8
Vomissements	12,4	4,2
Diarrhée	6,2	4,9
Anorexie	1,1	0,2
Anomalies fonctionnelles hépatiques	1,0	0,8
Sang et système lymphatique	6,0	5,0
Thrombocytémie	2,1	1,8
Prolongation du temps de céphaline activée (TCA)	1,0	0,4
Métabolisme et nutrition	8,7	7,5
Élévation de la lactico-déshydrogénase	1,4	1,0
Élévation des phosphatases alcalines	1,9	1,5
Élévation de la SGPT ^b	2,5	3,4
Élévation de la SGOT ^b	2,2	3,3
Élévation de l'α-amylase	1,4	1,0
Bilirubinémie	1,3	0,2
Peau et annexes cutanées	2,7	3,8
Éruption cutanée	1,2	1,7
Appareil génito-urinaire	1,4	0,8
Candidose vaginale	1,0	0,6

a. Dose initiale de 100 mg suivie de 50 mg toutes les 12 heures.

b. Dans le groupe de TYGACIL, les anomalies fonctionnelles hépatiques sont apparues plus souvent après le traitement, tandis qu'avec les traitements de référence, elles sont apparues plus souvent pendant le traitement.

Abréviations : SGPT = transaminase glutamique pyruvique sérique; SGOT = transaminase glutamique oxalo-acétique sérique.

Manifestations indésirables entraînant la mort

Dans une analyse groupée des 13 études de phase III et IV qui comprenaient un traitement de référence, 4,0 % (150/3 788) des sujets sous TYGACIL et 3,0 % (110/3 646) de ceux recevant un médicament de référence sont morts. L'analyse groupée de ces études, basée sur un modèle à effets aléatoires avec pondération des études, a révélé une différence ajustée de risque de mortalité de toutes causes de 0,6 % (IC à 95 % : 0,1; 1,2) entre les sujets sous TYGACIL et ceux sous traitement de référence. Le tableau 4 présente la différence de risque entre les traitements selon le genre d'infection. La raison de cette différence n'a pas été déterminée. En général, les décès résultaient d'une aggravation ou de complications de l'infection traitée, ou de maladies concomitantes sous-jacentes.

Tableau 4 – Cas de manifestation indésirable entraînant la mort selon le genre d'infection

Genre d'infection	Tigécycline		Traitement de référence		Différence de risque ^a % (IC à 95 %)
	n/N	%	n/N	%	
IcPSC	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5, 1,9)
IIAc	42/1 382	3,0	31/1 393	2,2	0,8 (-0,4, 2,1)
Pneumonie extra-hospitalière	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3, 2,7)
Pneumonie nosocomiale	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,6, 6,4)
Non associée à la VM ^b	41/336	12,2	42/345	12,2	0,0 (-5,1, 5,2)
Associée à la VM ^b	25/131	19,1	15/122	12,3	6,8 (-2,9, 16,2)
SARM/ERV (APR)*	11/128	8,6	2/43	4,7	3,9 (-9,1, 11,6)
IPD	7/553	1,3	3/508	0,6	0,7 (-0,8, 2,2)
Résultat global ajusté	150/3 788	4,0	110/3 646	3,0	0,6 (0,1, 1,2) ^c

ERV = *Enterococcus* résistant à la vancomycine; IcPSC = infections compliquées de la peau et des structures cutanées; IIAc = infections intra-abdominales compliquées; IPD = infections du pied diabétique; APR = agent pathogène résistant; SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline; VM = ventilation mécanique.

^a Différence de pourcentage de patients morts entre le groupe tigécycline et celui sous traitement de référence. L'intervalle de confiance à 95 % a été calculé avec la méthode d'approximation par la loi normale (méthode de Wilson) avec correction de continuité.

^b Il s'agit de sous-groupes des patients atteints de pneumonie nosocomiale.

^c Estimation de la différence de risque globale ajustée (modèle à effets aléatoires avec pondération des études) et intervalle de confiance à 95 % correspondant.

Note : Inclut les études 300, 305, 900 (IcPSC), 301, 306, 315, 316, 400 (IIAc), 308 et 313 (pneumonie extra-hospitalière), 311 (pneumonie nosocomiale), *307 (étude sur des agents pathogènes à Gram+ résistants menée auprès de patients ayant une infection à SARM ou à ERV) et 319 (IPD avec ou sans ostéomyélite).

Une analyse de la mortalité dans toutes les études ayant porté sur des indications approuvées (infections compliquées de la peau et des structures cutanées, infections intra-abdominales compliquées et pneumonie extra-hospitalière), y compris les essais menés après la commercialisation (315, 400, 900), a mis en évidence un taux de mortalité ajusté de 2,5 % (66/2 640) pour la tigécycline et de 1,8 % (48/2 628) pour l'agent de comparaison. La différence ajustée du risque de mortalité stratifié en fonction de la pondération des études a été de 0,6 % (IC à 95 % : 0,0; 1,2).

Manifestations indésirables graves de nature infectieuse

Pendant les études cliniques de phase III, des manifestations indésirables graves de nature infectieuse ont été signalées plus souvent par des sujets sous TYGACIL (6,7 %) que par des sujets sous traitement

de référence (5,5 %). De même, le sepsis/choc septique a été signalé plus fréquemment comme manifestation indésirable grave par les sujets sous TYGACIL (1,8 %) que par les sujets sous traitement de référence (1,2 %). En raison de différences initiales entre les groupes de traitement pour ce sous-groupe de patients, une relation entre ce résultat et le traitement ne peut pas être démontrée (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités). Entre autres manifestations indésirables associées à TYGACIL et au traitement de référence, on a relevé des cas d'abcès (1,4 % et 1,2 %), d'infections, y compris d'infections de plaie (1,2 % et 0,9 %), et de pneumonie (1,1 % et 1,2 %).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

D'après les investigateurs, les effets indésirables suivants ont été signalés rarement, c'est-à-dire chez 0,1 % à moins de 1 % des patients recevant TYGACIL lors des études cliniques de phase III.

Organisme entier : infection, fièvre, asthénie, choc septique, inflammation au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, frissons, œdème au point d'injection, phlébite au point d'injection, douleur, candidose, douleur thoracique, frissons et fièvre, malaise, péritonite, réaction allergique

Appareil cardiovasculaire : thrombophlébite, hypertension, hypotension, bradycardie, vasodilatation, tachycardie, fibrillation auriculaire, bloc A-V du 1^{er} degré, insuffisance cardiaque congestive, résultats d'électrocardiogramme anormaux, palpitations, intervalle QT prolongé, bradycardie sinusale, syncope, tachycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires

Appareil digestif : dyspepsie, candidose buccale, constipation, bouche sèche, jaunisse, selles anormales, distension abdominale, incontinence fécale, flatulences, reflux gastro-œsophagien, glossite, insuffisance hépatique, atteinte hépatique, mucite, pancréatite, colite pseudomembraneuse

Sang et système lymphatique : éosinophilie, prolongation du temps de Quick, anémie, leucocytose, leucopénie, élévation du rapport normalisé international (RNI), thrombocytopénie, trouble de la coagulation, ecchymoses, hémolyse, neutropénie, diminution de la prothrombine, diminution du temps de Quick

Métabolisme et nutrition : élévation de l'AUS, hypoprotéïnémie, élévation de la créatinine, hypocalcémie, hyperkaliémie, hyponatrémie, œdème périphérique, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation du taux de créatine phosphokinase, anomalies de la cicatrisation, hyperglycémie, hyperphosphatémie, hypophosphatémie

Appareil locomoteur : myalgie

Système nerveux : étourdissements, somnolence, insomnie, nervosité, tremblements, secousses musculaires, vertige

Appareil respiratoire : accroissement de la toux, dyspnée, hoquet, épanchement pleural, pneumonie, signe physique pulmonaire, pharyngite, augmentation des expectorations

Peau et annexes cutanées : prurit, sudation, urticaire, dermatite fongique, herpès, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, changement de couleur de la peau

Sens : altération du goût, trouble de la vue

Appareil génito-urinaire : vaginite, anomalies fonctionnelles rénales, infections des voies urinaires, diminution de la clairance de la créatinine, leucorrhée, polyurie, œdème scrotal, trouble vulvovaginal, vulvovaginite

Réactions indésirables associées à divers facteurs : réaction locale à l'intervention, mauvais fonctionnement de l'équipement

En plus de ces effets, les effets indésirables suivants, qui ont été imputés au traitement par l'investigateur, ont été remarqués pendant les études de phase II sur les infections compliquées de la peau et des structures cutanées et les infections intra-abdominales compliquées : hypomagnésémie et confusion.

Les effets indésirables observés lors des études de pharmacologie clinique de phase I sont similaires à ceux qui ont été constatés lors des essais cliniques de phase II et de phase III. Les effets indésirables observés le plus souvent dans ces études sont les nausées, les vomissements, les céphalées, les étourdissements et la diarrhée.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Voir le tableau 3.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés depuis l'homologation de la tigécycline :

Pancréatite aiguë (y compris des cas mortels), réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson, thrombocytopénie, cholestase hépatique et hypofibrinogénémie (y compris des événements hémorragiques parfois graves).

Un cas d'arythmie ventriculaire (réapparue après l'interruption et la reprise du traitement) a été associé à l'administration de TYGACIL.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Tacrolimus, cyclosporine (inhibiteurs de la calcineurine) : Des augmentations d'importance clinique des concentrations sanguines minimales de tacrolimus et de cyclosporine nécessitant un ajustement posologique ont été signalées à la suite de l'emploi concomitant de ces médicaments avec la tigécycline (*voir* 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament).

Des études réalisées *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains indiquent que la tigécycline n'inhibe pas la biotransformation médiée par l'une ou l'autre des 6 isoenzymes suivantes du cytochrome (CYP) P450 : 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. Aucune étude n'a été réalisée pour examiner en particulier les effets de la tigécycline sur l'induction d'enzymes microsomiques. Les

données sur l'exposition et l'innocuité n'indiquent pas une augmentation du poids du foie après l'administration de plusieurs doses, un signe habituel d'induction enzymatique. On ne s'attend donc pas à ce que la tigécycline altère la biotransformation des médicaments métabolisés par ces enzymes. De plus, comme la tigécycline n'est pas métabolisée dans une grande mesure, son élimination ne devrait pas être influencée par les médicaments qui inhibent ou induisent l'activité de ces isoenzymes du CYP450.

Selon des études in vitro ayant utilisé des cellules Caco-2, la tigécycline n'inhibe pas le mécanisme d'efflux de la digoxine, ce qui porte à croire que la tigécycline n'est pas un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Ces données concordent avec l'absence d'effet de la tigécycline sur la clairance de la digoxine noté dans l'étude in vivo sur les interactions médicamenteuses décrite ci-dessous.

Selon une étude in vitro ayant porté sur une lignée cellulaire surexprimant la P-gp, la tigécycline est un substrat de la P-gp. Le rôle potentiel du transport régulé par la P-gp dans l'élimination in vivo de la tigécycline n'est pas connu. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (p. ex., kétoconazole ou cyclosporine) ou d'inducteurs de la P-gp (p. ex., rifampicine) et de tigécycline pourrait modifier la pharmacocinétique de cette dernière.

9.3 Interactions médicament-comportement

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
tacrolimus	É	Les concentrations sanguines minimales de tacrolimus ont été multipliées par un facteur de 3,2 à 3,8 entre le 1 ^{er} et le 10 ^e jour suivant l'instauration du traitement par la tigécycline.	Un ajustement de la dose de tacrolimus, fondé sur une surveillance de la concentration thérapeutique, est recommandé durant et après le traitement par la tigécycline. Deux rapports de cas ont décrit l'application d'une réduction de la dose quotidienne de tacrolimus de 7 mg à 2 mg au cours d'un traitement par la tigécycline, suivie d'une augmentation de la dose à l'arrêt du traitement par la tigécycline. Dans un des deux cas, la réduction de la dose de tacrolimus a été précédée d'une interruption de l'administration du tacrolimus pendant 2 jours.
cyclosporine	É	Les concentrations sanguines minimales de cyclosporine ont été multipliées par 1,4 dans les 4 jours suivant l'instauration du traitement par la tigécycline.	Un ajustement de la dose de cyclosporine, fondé sur une surveillance de la concentration thérapeutique, est recommandé durant et après le traitement par la tigécycline. Un rapport de cas a décrit une interruption de l'administration de la cyclosporine pendant un jour avant la réduction de la dose quotidienne de cyclosporine de 120 mg à 60 mg, au cours d'un traitement par la tigécycline, suivie d'une augmentation de la dose à l'arrêt du traitement par la tigécycline.

Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

L'administration concomitante d'un antibiotique et d'un contraceptif oral peut réduire l'efficacité du contraceptif.

La tigécycline (100 mg suivis de 50 mg toutes les 12 heures) et la digoxine (0,5 mg suivi de 0,25 mg toutes les 24 heures) ont été coadministrées à des sujets sains dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse. La tigécycline a réduit légèrement (de 13 %) la C_{max} de la digoxine, sans modifier son ASC ni sa clairance. Cette légère modification de la C_{max} n'a pas influé sur les effets pharmacodynamiques de la digoxine à l'état d'équilibre, comme en témoignaient les changements des segments à l'ECG. De plus, la digoxine n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la tigécycline. Un ajustement posologique n'est donc pas nécessaire quand la tigécycline est administrée avec la digoxine.

L'administration concomitante de tigécycline (100 mg suivis de 50 mg toutes les 12 heures) et de warfarine (une seule dose de 25 mg) à des sujets sains a provoqué une diminution de la clairance de la R-warfarine et de la S-warfarine de 40 % et de 23 %, et une augmentation de l'ASC de 68 % et de 29 % respectivement. La tigécycline n'a pas nettement changé les effets de la warfarine sur le RNI. De plus, la warfarine n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la tigécycline. Le temps de Quick ou un autre paramètre approprié de la coagulation devrait néanmoins être surveillé si la tigécycline est administrée avec la warfarine.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La tigécycline, une glycylycine, agit en inhibant la traduction des protéines au niveau du ribosome bactérien en empêchant la fixation des molécules d'aminocyl-ARNt au site A du ribosome. La tigécycline a présenté une activité antibactérienne in vitro et in vivo sur un large spectre de bactéries pathogènes (voir 15 MICROBIOLOGIE). La tigécycline est active sur des souches bactériennes porteuses de gènes classiques de résistance aux tétracyclines, qui codent pour la protection ribosomale ou l'efflux de tétracyclines. On a décelé néanmoins plusieurs modes de résistance reliés à l'efflux qui entraînent une réduction de l'activité (espèces de *Proteus*, de *Providencia* et de *Morganella*) ou l'absence d'activité (*P. aeruginosa*).

10.2 Pharmacodynamie

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques moyens de la tigécycline après l'administration i.v. d'une seule ou de plusieurs doses sont résumés dans le tableau 6. Les perfusions intraveineuses de tigécycline étaient administrées en 30 à 60 minutes environ.

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (CV en %) de la tigécycline

	Doses uniques de 100 mg	Plusieurs doses ^a de 50 mg q12h
C _{max} (µg/mL) ^b	1,45 (22 %)	0,87 (27 %)
C _{max} (µg/mL) ^c	0,90 (30 %)	0,63 (15 %)
ASC (µg•h/mL)	5,19 (36 %)	—
ASC _{0-24h} (µg•h/mL)	—	4,70 (36 %)
C _{min} (µg/mL)	—	0,13 (59 %)
t _½ (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 _{éq} (L)	568 (43 %)	639 (48 %)

^a Dose initiale de 100 mg suivie de 50 mg toutes les 12 heures

^b Perfusion de 30 minutes

^c Perfusion de 60 minutes

Absorption

La tigécycline étant administrée par voie intraveineuse, son taux de biodisponibilité est de 100 %.

Distribution

In vitro, le taux de fixation de la tigécycline aux protéines plasmatiques varie d'environ 71 % à 89 % aux concentrations observées dans les études cliniques (0,1 à 1,0 µg/mL). Les études de pharmacocinétique réalisées chez des animaux et des humains ont démontré que la tigécycline se distribue facilement dans les tissus. Chez des rats recevant une seule ou plusieurs doses de ¹⁴C-tigécycline, la radioactivité s'est bien distribuée dans la plupart des tissus, et l'exposition globale la plus élevée a été observée dans les os, la moelle osseuse, la glande thyroïde, les reins, la rate et les glandes salivaires. Chez l'humain, le volume de distribution de la tigécycline à l'état d'équilibre était de 500 à 700 L (7 à 9 L/kg) en moyenne, ce qui révèle une grande distribution de la tigécycline en dehors du plasma et dans les tissus.

Deux études ont permis d'examiner le profil pharmacocinétique de la tigécycline à l'état d'équilibre dans certains tissus ou liquides de sujets sains ayant reçu 100 mg de tigécycline, puis 50 mg toutes les 12 heures. Dans une étude sur le lavage bronchoalvéolaire, l'ASC_{0-12h} (134 µg•h/mL) de la tigécycline dans les cellules alvéolaires était environ 77,5 fois plus élevée que l'ASC_{0-12h} dans le sérum de ces sujets, et l'ASC_{0-12h} (2,28 µg•h/mL) dans le liquide du revêtement épithélial était environ 32 % plus élevée que l'ASC_{0-12h} dans le sérum. Dans une étude sur des ampoules cutanées, l'ASC_{0-12h} (1,61 µg•h/mL) de la tigécycline dans le liquide des ampoules était à peu près 26 % plus faible que l'ASC_{0-12h} dans le sérum de ces sujets.

Dans une étude sur une seule dose, des sujets ont reçu 100 mg de tigécycline avant de subir une intervention médicale ou une intervention chirurgicale non urgente pour l'extraction de tissu. Les concentrations tissulaires de tigécycline 4 heures après son administration ont été mesurées dans les prélèvements tissulaires et liquides suivants : vésicule biliaire, poumon, côlon, liquide synovial et os. Les concentrations de tigécycline étaient plus élevées dans les tissus suivants que dans le sérum :

vésicule biliaire (38 fois, n = 6), poumon (8,6 fois, n = 1) et côlon (2,1 fois, n = 5). La concentration de tigécycline dans ces tissus après l'administration de plusieurs doses n'a pas été étudiée.

Métabolisme

La tigécycline n'est pas métabolisée dans une grande mesure. Seules des traces de métabolites ont été retrouvées dans des études in vitro sur des microsomes hépatiques humains, des tranches de foie et des hépatocytes. Chez des hommes sains recevant de la ¹⁴C-tigécycline, la tigécycline était la principale substance radiomarquée retrouvée dans l'urine et les fèces, mais un glucuronide, un métabolite N-acétylé et un épimère de la tigécycline (pas plus de 10 % de la dose administrée chacun) étaient aussi présents.

Élimination

La récupération de toute la radioactivité dans les fèces et l'urine après l'administration de ¹⁴C-tigécycline indique que 59 % de la dose est éliminée par voie biliaire et fécale et que 33 % est excrétée dans l'urine. En général, la principale voie d'élimination de la tigécycline est l'excrétion biliaire de la molécule inchangée. La glucuronoconjugaison et l'excrétion rénale de la tigécycline inchangée sont des voies secondaires.

Selon une étude in vitro ayant porté sur une lignée cellulaire surexprimant la P-gp, la tigécycline est un substrat de la P-gp. Le rôle potentiel du transport régulé par la P-gp dans l'élimination in vivo de la tigécycline n'est pas connu.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : La pharmacocinétique de la tigécycline a fait l'objet de deux études, durant lesquelles aucune dose d'attaque n'a été administrée. Dans la première étude, qui portait sur l'administration d'une dose unique, des enfants de 8 à 16 ans (n = 24) ont reçu la tigécycline (0,5, 1 ou 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 50, 100 ou 150 mg, respectivement) par voie intraveineuse durant 30 minutes avec des aliments. Deux des 6 enfants âgés de 8 à 11 ans ayant reçu la dose de 1 mg/kg ont vomi; la dose de 2 mg/kg n'a donc pas été évaluée dans ce groupe d'âge. D'après les résultats de l'étude, l'administration d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures aux enfants de 12 à 16 ans (n = 16) se traduirait probablement par une exposition comparable à celle observée chez les adultes. Une grande variabilité a été constatée à cet égard chez les enfants de 8 à 11 ans (n = 8).

Dans une étude subséquente sur la détermination de la dose, des enfants de 8 à 11 ans atteints d'une ICPSC, d'une IIAc ou d'une PEH ont reçu plusieurs doses de tigécycline (0,75 mg/kg, 1 mg/kg ou 1,25 mg/kg jusqu'à concurrence de 50 mg) par voie intraveineuse durant 30 minutes toutes les 12 heures. Des simulations de l'ASC_{0-24h} réalisées à l'aide des données sur la clairance des enfants qui ont pris part à l'étude ont indiqué que l'administration d'une dose de 1,2 mg/kg (maximum de 50 mg) toutes les 12 heures entraînerait probablement une exposition comparable à celle observée chez les adultes suivant le schéma posologique approuvé. Les effets indésirables liés au traitement (nausées : 48,3 %; vomissements : 46,6 %) ont été plus fréquents chez les enfants que chez les adultes (nausées : 21 %; vomissements : 13 %).

- **Personnes âgées** : Aucune différence globale de pharmacocinétique n'a été observée entre des sujets sains âgés (n = 15, âge de 65-75 ans; n = 13, âge > 75 ans) et des sujets plus jeunes (n = 18) ayant reçu une seule dose de 100 mg de tigécycline. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

- **Sexe** : D'après l'analyse des données groupées de 38 femmes et de 298 hommes participant à des études de pharmacologie clinique, il n'y avait pas de différence significative entre la clairance moyenne (\pm écart type) des femmes ($20,7 \pm 6,5$ L/h) et celle des hommes ($22,8 \pm 8,7$ L/h). Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.
- **Origine ethnique** : D'après l'analyse des données groupées de 73 Asiatiques, 53 Noirs, 15 Latino-Américains, 190 Blancs et 3 « autres » sujets participant à des études de pharmacologie clinique, il n'y avait pas de différence significative de clairance moyenne (\pm écart type) entre les Asiatiques ($22,8 \pm 8,8$ L/h), les Noirs ($23,0 \pm 7,8$ L/h), les Latino-Américains ($24,3 \pm 6,5$ L/h), les Blancs ($22,1 \pm 8,9$ L/h) et les « autres » sujets ($25,0 \pm 4,8$ L/h). Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'origine ethnique.
- **Insuffisance hépatique** : Dans le cadre d'une étude comparant 10 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A selon la classification de Child-Pugh), 10 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B) et 5 patients atteints d'insuffisance hépatique grave à 23 sujets témoins sains appariés selon l'âge et le poids, les paramètres pharmacocinétiques de la tigécycline après l'administration d'une seule dose n'étaient pas différents chez les insuffisants légers par rapport aux sujets sains. Cependant, la clairance totale de la tigécycline était réduite de 25 % et sa demi-vie était prolongée de 23 % en présence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B). De plus, sa clairance totale était réduite de 55 % et sa demi-vie était prolongée de 43 % en présence d'une insuffisance hépatique sévère (classe C). Sur la base du profil pharmacocinétique de la tigécycline, aucun ajustement posologique n'est justifié en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B). Par contre, la posologie des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C) doit être modifiée comme suit : 100 mg suivis de 25 mg toutes les 12 heures. Ces patients doivent être traités avec prudence et leur réponse au traitement doit être surveillée (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).
- **Insuffisance rénale** : Une étude a permis de comparer l'administration d'une seule dose chez 6 sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min), 4 sujets atteints d'insuffisance rénale terminale recevant la tigécycline 2 heures avant l'hémodialyse, 4 sujets atteints d'insuffisance rénale terminale recevant la tigécycline après l'hémodialyse et 6 sujets témoins sains. Le profil pharmacocinétique de la tigécycline n'était différent dans aucun des groupes d'insuffisants rénaux, et la tigécycline n'était pas éliminée par l'hémodialyse. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de tigécycline pour les insuffisants rénaux ou les hémodialisés (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).
- **Appareil cardiovasculaire** : D'après les ECG de 773 sujets d'études de phase III, le changement médian du QTc(F) et du QTc(L) par rapport au départ était respectivement de 6,0 et de 3,3 msec, la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral étant de 7 et de 5 msec respectivement. Des changements médians comparables ont été observés chez les sujets recevant les traitements de référence ($n = 788$) puisqu'ils étaient respectivement de 3,0 et de 1,2 msec, avec une limite supérieure de l'IC à 95 % de 5 et de 3 msec. D'après les analyses catégoriques du QTc(F) et du QTc(L), des changements ≥ 60 msec par rapport au départ sont survenus chez 1,8 % et 1,3 % des sujets sous tigécycline ainsi que 0,8 % et 0,6 % des sujets sous traitement de référence. Les différences entre les groupes sous tigécycline et traitements de référence étaient statistiquement significatives dans le cas du QTc(F). Des valeurs absolues de QTc(F) et de QTc(L) > 500 msec ont été notées chez 0,4 % des sujets sous tigécycline, mais aucune n'a été

relevée chez les sujets témoins. Ces différences entre les groupes sous tigécycline et traitements de référence n'étaient pas statistiquement significatives. Même si un effet de l'administration de tigécycline sur la repolarisation cardiaque ne peut pas être exclu avec certitude, les changements médians globaux par rapport au départ étaient généralement faibles et la limite supérieure de l'IC à 95 % était ≤ 10 msec lors des études de phase III, et aucune manifestation cardiaque indésirable reliée au médicament n'était associée à un changement important du QTc.

L'administration d'une dose unique de tigécycline à 50 mg ou à 200 mg par voie intraveineuse n'a eu aucun effet significatif sur l'intervalle QTc lors d'une étude comparative approfondie, croisée avec placebo et témoin actif comportant 4 groupes et menée chez 46 sujets en santé.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Avant sa reconstitution, la poudre lyophilisée TYGACIL (tigécycline) doit être conservée à une température ambiante contrôlée, soit entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F), des variations dans l'intervalle de 15 à 30 °C (59 à 86 °F) étant permises, jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'étiquette. Une fois reconstitué, TYGACIL peut être conservé à une température ambiante n'excédant pas 25 °C (77 °F) pendant un maximum de 24 heures (dans la fiole pendant un maximum de 6 heures et dans le sac i.v. les heures restantes). Une fois mélangé avec le chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP ou le dextrose à 5 % pour injection USP, TYGACIL peut également être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) pendant un maximum de 48 heures après le transfert immédiat de la solution reconstituée dans le sac i.v.

Il faut utiliser la solution reconstituée immédiatement si la température du lieu où elle est conservée dépasse 25 °C (77 °F).

La solution reconstituée doit être jaune ou orange; sinon, il faut la jeter. Avant d'administrer un produit parentéral, il faut l'examiner visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur (couleur verte ou noire par exemple).

Éliminer le produit médicinal inutilisé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

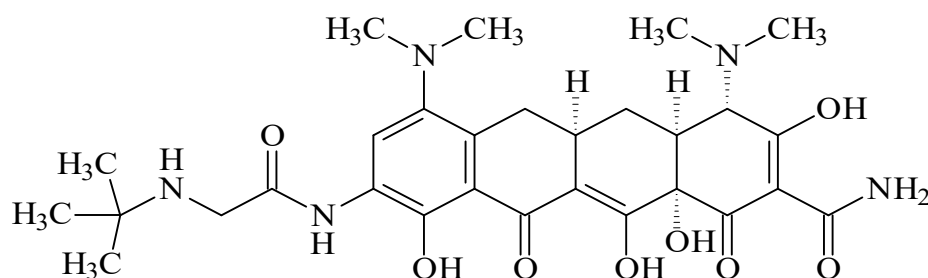
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Tigécycline

Nom chimique : (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-[2-(*tert*-butylamino)acétamido]-4,7-bis(diméthylamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydro-3,10,12,12*a*-tétrahydroxy-1,11-dioxo-2-naphthacènegarboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₉H₃₉N₅O₈ (585,65)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La tigécycline est une poudre orange. La solution reconstituée est jaune ou orange, et essentiellement dénuée de particules. La tigécycline est très ionique et facilement soluble aux pH allant de 1 à 14.

pH : Le pH d'une solution aqueuse à 1 % de tigécycline se situe entre 7,7 et 8,2.

Point de fusion : Sur une platine chauffante équipée d'un microscope, la tigécycline fond entre 165 et 175 °C; le liquide jaune ainsi formé se décompose quand il est porté à 185 °C.

Coefficient de partage : Le coefficient de partage n-octanol/eau est de 1,338 à un pH de 8.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Infections compliquées de la peau et des structures cutanées (IcPSC)

L'administration de TYGACIL (tigécycline) dans le traitement des IcPSC a fait l'objet de deux essais cliniques.

Des patients présentant une infection compliquée de tissus mous profonds telle qu'une cellulite (> 10 cm, nécessitant une intervention chirurgicale ou un drainage, ou accompagnée d'une maladie sous-jacente compliquée), des plaies infectées, des abcès majeurs, des ulcères infectés ou des brûlures ont été recrutés. Les patients atteints d'une grave maladie sous-jacente, comme les personnes immunodéprimées, et les patients atteints d'une infection au niveau d'un ulcère de décubitus ou dont l'infection nécessitait plus de 14 jours de traitement (une fasciite nécrosante par exemple) étaient exclus.

Tableau 7 – Données démographiques et plan des études cliniques de phase III sur les IcPSC

N° d'étude	Plan de l'étude	Nombre de sujets randomisés	Données démographiques : sexe, âges extrêmes (âge moyen)	Dose i.v. et fréquence (durée du traitement)
3074A1-300-US/CA	Étude contrôlée, à double insu (sans insu pour un tiers), à répartition aléatoire comparant la tigécycline + placebo à la vancomycine + aztréonam dans le traitement des IcPSC	583	368 H, 205 F 18–92 ans (48,9 ans)	Groupe sous tigécycline : Dose de charge de 100 mg, 50 mg en entretien en 60 minutes toutes les 12 heures (5-14 jours) Groupe sous vancomycine + aztréonam : 1 g vancomycine + 2 g aztréonam toutes les 12 heures (5-14 jours)
3074A1-305-WW	Étude contrôlée, à double insu (sans insu pour un tiers), à répartition aléatoire comparant la tigécycline + placebo à la vancomycine + aztréonam dans le traitement des IcPSC	546	330 H, 213 F 18–88 ans (49,4 ans)	Groupe sous tigécycline : Dose de charge de 100 mg, 50 mg en entretien en 60 minutes toutes les 12 heures (5-14 jours) Groupe sous vancomycine + aztréonam : 1 g vancomycine + 2 g aztréonam toutes les 12 heures (5-14 jours)

Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)

L'administration de TYGACIL dans le traitement des IIAc a fait l'objet de deux essais cliniques.

Des patients présentant des infections compliquées, telles qu'une appendicite, une cholécystite, une diverticulite, une perforation gastroduodénale, un abcès intra-abdominal, une perforation intestinale ou une péritonite, ont été recrutés.

Tableau 8 – Données démographiques et plan des études cliniques de phase III sur les IIAC

N° d'étude	Plan de l'étude	Nombre de sujets randomisés	Données démographiques : sexe, âges extrêmes (âge moyen)	Dose i.v. et fréquence (durée du traitement)
3074A1-301-WW	Étude contrôlée, à double insu (sans insu pour un tiers), à répartition aléatoire comparant la tigécycline à l'imipénem/cilastatine dans le traitement des IIAC	834	537 H, 288 F 18-91 ans (43,6 ans)	Groupe sous tigécycline : Dose de charge de 100 mg, 50 mg en entretien en 30 minutes toutes les 12 heures (5-14 jours) Groupe sous imipénem/cilastatine : 500 mg toutes les 6 heures (5-14 jours)
3074A1-306-WW	Étude contrôlée, à double insu (sans insu pour un tiers), à répartition aléatoire comparant la tigécycline à l'imipénem/cilastatine dans le traitement des IIAC	824	479 H, 338 F 18-88 ans (48,9 ans)	Groupe sous tigécycline : Dose de charge de 100 mg, 50 mg en entretien en 30 minutes toutes les 12 heures (5-14 jours) Groupe sous imipénem/cilastatine : 500 mg toutes les 6 heures (5-14 jours)

Pneumonie extra-hospitalière (PEH) (seulement les infections légères ou modérées)

L'administration de TYGACIL dans le traitement de la PEH d'intensité légère ou modérée a fait l'objet de deux essais cliniques.

Des patients âgés d'au moins 18 ans devant être hospitalisés et recevoir un traitement i.v. en raison d'une PEH ont été recrutés dans ces études. Ont été exclus les patients qui étaient immunodéprimés ou qui avaient été traités en unité de soins intensifs ou hospitalisés au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes, ainsi que ceux qui résidaient dans un CHSLD ou un centre d'hébergement depuis au moins 14 jours lorsque les symptômes sont apparus.

Des essais cliniques menés auprès de patients atteints d'une PEH nécessitant l'hospitalisation et ayant reçu au moins une dose de tigécycline ont révélé que 20 % d'entre eux présentaient un indice de gravité de la pneumonie de Fine \geq IV. Deux patients sous tigécycline présentaient un indice de gravité de la pneumonie de Fine de V. Parmi les affections cardiopulmonaires sous-jacentes que présentaient ces patients, on a relevé une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) chez 12 % d'entre eux et une insuffisance cardiaque congestive chez 7 % d'entre eux. Vingt-cinq pour cent des patients présentaient une atteinte multilobaire, 17 %, une atteinte bilatérale et 7 %, un épanchement pleural. Une bactériémie causée par *S. pneumoniae* a été documentée chez 6 % des patients.

Tableau 9 – Données démographiques et plan des études cliniques de phase III sur la PEH

N° d'étude	Plan de l'étude	Nombre de sujets randomisés	Données démographiques : sexe, âges extrêmes (âge moyen)	Dose i.v. et fréquence (durée du traitement)
3074A1-308-WW	Étude contrôlée par un traitement actif, à double insu (sans insu pour un tiers), à répartition aléatoire comparant la tigécycline à la lévofloxacine dans le traitement de la PEH	418	244 H, 174 F 18-91 ans (55 ans)	Groupe sous tigécycline : dose de charge de 100 mg; dose d'entretien de 50 mg en 30 minutes toutes les 12 heures (7-14 jours) Groupe sous lévofloxacine : 500 mg toutes les 24 heures (7-14 jours) Les deux groupes pouvaient passer à la lévofloxacine par voie orale (500 mg par jour) après au moins 3 jours de traitement i.v. à l'hôpital.
3074A1-313-WW	Étude contrôlée par un traitement actif, à double insu (sans insu pour un tiers), à répartition aléatoire comparant la tigécycline à la lévofloxacine dans le traitement de la PEH	428	264 H, 164 F 17-92 ans (50 ans)	Groupe sous tigécycline : dose de charge de 100 mg; dose d'entretien de 50 mg en 30 minutes toutes les 12 heures (7-14 jours) Groupe sous lévofloxacine : 500 mg par voie i.v. toutes les 12 ou 24 heures (7-14 jours)

14.2 Résultats de l'étude

Infections compliquées de la peau et des structures cutanées (IcPSC)

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la réponse clinique à la visite de suivi (qui pouvait avoir lieu de 12 à 92 jours après le traitement) dans les deux principales populations, soit les patients évaluable sur le plan clinique (CE) et la population « en intention de traiter » modifiée - clinique (c-mITT) (voir le tableau 10). Le tableau 11 présente, en fonction de l'agent pathogène, les taux de guérison clinique constatés lors de la visite de suivi chez les patients évaluable sur le plan microbiologique (ME).

Tableau 10 – Taux de guérison clinique^b pour les IcPSC

	Tigécycline n / N (%)	Traitement de référence n / N (%)	IC à 95 % ^a
Les deux études			
Population CE	365/422 (86,5)	364/411 (88,6)	-6,8; 2,7
Population c-mITT	429/538 (79,7)	425/519 (81,9)	-7,1; 2,8
Étude 300			
Population CE	165/199 (82,9)	163/198 (82,3)	-7,4; 8,6
Population c-mITT	209/277 (75,5)	200/260 (76,9)	-9,0; 6,1
Étude 305			
Population CE	200/223 (89,7)	201/213 (94,4)	-10,2; 0,8
Population c-mITT	220/261 (84,3)	225/259 (86,9)	-9,0; 3,8

^a L'intervalle de confiance (IC à 95 %) a été calculé au moyen d'un modèle linéaire généralisé avec une fonction de probabilité binomiale et un lien identité.

^b Le patient présentait une régression de tous les signes et symptômes d'infection (une guérison de l'ulcère cutané chronique sous-jacent n'est pas exigée) ou une atténuation telle qu'aucun autre traitement antibiotique n'était nécessaire.

Tableau 11 – Taux de guérison clinique selon l'agent infectieux, chez les patients atteints d'une IcPSC, et évaluables sur le plan microbiologique^a

Agent pathogène	TYGACIL® n / N (%)	Traitement de référence n / N (%)
<i>Escherichia coli</i>	25/29 (86,2)	26/30 (86,7)
<i>Enterobacter cloacæ</i>	7/9 (77,8)	14/14 (100)
<i>Enterococcus faecalis</i> (seulement les souches sensibles à la vancomycine)	12/16 (75,0)	19/24 (79,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8/9 (88,9)	15/16 (93,8)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline (SASM)	123/135 (91,1)	113/120 (94,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM)	29/37 (78,4)	26/34 (76,5)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8 (100)	11/13 (84,6)
<i>Streptococcus anginosus</i>	16/20 (80,0)	9/10 (90,0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	31/32 (96,9)	24/27 (88,9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	6/8 (75,0)	4/5 (80,0)

a. Deux études pivots sur les IcPSC.

Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la réponse clinique à la visite de suivi (qui pouvait avoir lieu de 12 à 44 jours après le traitement) dans les deux principales populations, soit les patients évaluables sur le plan microbiologique (ME) et la population « en intention de traiter » modifiée - microbiologique (m-mITT) (voir le tableau 12). Le tableau 13 présente, en fonction de l'agent pathogène, les taux de guérison clinique constatés lors de la visite de suivi chez les patients évaluables sur le plan microbiologique.

Tableau 12 – Taux de guérison clinique^b pour les IIAc

	Tigécycline n / N (%)	Traitement de référence n / N (%)	IC à 95 % ^a
Les deux études			
Population ME	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)	-4,5; 4,4
Population m-mITT	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)	-5,8; 3,2
Étude 301			
Population ME	199/247 (80,6)	210/255 (82,4)	-9,0; 5,4
Population m-mITT	227/309 (73,5)	244/312 (78,2)	-11,8; 2,3
Étude 306			
Population ME	242/265 (91,3)	232/258 (89,9)	-4,0; 6,8
Population m-mITT	279/322 (86,6)	270/319 (84,6)	-3,7; 7,7

a. L'intervalle de confiance (IC à 95 %) a été calculé au moyen d'un modèle linéaire généralisé avec une fonction de probabilité binomiale et un lien identité.

b. La régression de l'infection intra-abdominale est attribuable au traitement à l'étude et à l'intervention initiale (drainage opératoire ou sous contrôle radiographique). On considère qu'une guérison clinique s'est produite si le patient a subi un drainage percutané au départ, qu'il n'a pas répondu au traitement dans les 72 heures suivant le drainage initial, qu'il a eu besoin de subir une opération et que son état s'est amélioré par la suite. Le patient ne doit pas avoir reçu un autre antibiotique au cours du traitement.

Tableau 13 – Taux de guérison clinique selon l'agent infectieux, chez les patients atteints d'une IIAc et évaluables sur le plan microbiologique^a

Agent pathogène	TYGACIL [®] n / N (%)	Traitement de référence n / N (%)
<i>Citrobacter freundii</i>	12/16 (75,0)	3/4 (75,0)
<i>Enterobacter cloacæ</i>	14/16 (87,5)	16/17 (94,1)
<i>Escherichia coli</i>	281/329 (85,4)	298/343 (86,9)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20 (95,0)	18/20 (90,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46/52 (88,5)	53/60 (88,3)
<i>Enterococcus faecalis</i> (seulement les souches sensibles à la vancomycine)	25/33 (75,8)	35/47 (74,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline (SASM)	26/29 (89,7)	22/24 (91,7)
<i>Streptococcus anginosus</i> (groupe) ^b	102/120 (85,0)	61/81 (75,3)
<i>Bacteroides fragilis</i>	67/87 (77,0)	60/74 (81,1)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	36/41 (87,8)	31/36 (86,1)
<i>Bacteroides uniformis</i>	12/17 (70,6)	14/17 (82,4)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	14/16 (87,5)	5/7 (71,4)
<i>Clostridium perfringens</i>	19/20 (95,0)	20/22 (90,9)
<i>Peptostreptococcus micros</i>	14/18 (77,8)	9/12 (75,0)

a. Deux études pivots sur les IIAc

b. Ce groupe comprend *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* et *Streptococcus constellatus*

Pneumonie extra-hospitalière (PEH) (seulement les infections légères ou modérées)

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la réponse clinique à la visite de suivi (qui pouvait avoir lieu de 7 à 23 jours après le traitement) dans les deux principales populations, soit les patients évaluables sur le plan clinique (CE) et la population « en intention de traiter » modifiée - clinique (c-mITT) (voir le tableau 14). Le tableau 15 présente, en fonction de l'agent pathogène, les taux de guérison clinique constatés lors de la visite de suivi chez les patients évaluables sur le plan microbiologique.

Tableau 14 – Taux de guérison clinique^b de la PEH^c

	TYGACIL n / N (%)	Traitement de référence n / N (%)	IC à 95 % ^a
Les deux études			
Population CE	253/282 (89,7)	252/292 (86,3)	-2,2; 9,1
Population c-mITT	319/394 (81,0)	321/403 (79,7)	-4,5; 7,1
Étude 308			
Population CE	125/138 (90,6)	136/156 (87,2)	-4,4; 11,2
Population c-mITT	149/191 (78,0)	158/203 (77,8)	-8,5; 8,9
Étude 313			
Population CE	128/144 (88,9)	116/136 (85,3)	-5,0; 12,2
Population c-mITT	170/203 (83,7)	163/200 (81,5)	-5,6; 10,1

^a. L'intervalle de confiance (IC à 95 %) a été calculé au moyen d'un modèle linéaire généralisé des effets principaux, comprenant une catégorie Fine, avec une fonction de probabilité binomiale et un lien identité.

^b. Tous les signes et les symptômes de pneumonie observés au moment du recrutement avaient diminué ou étaient disparus à la visite de suivi. Les radiographies pulmonaires indiquaient une amélioration ou aucune détérioration. Il n'était pas nécessaire de poursuivre l'antibiothérapie contre la pneumonie. Il n'y avait pas de nouveaux signes et de symptômes de pneumonie ni d'aggravation de ces derniers.

^c. TYGACIL n'est pas indiqué pour le traitement de la PEH sévère.

Tableau 15 – Taux de guérison clinique selon l'agent infectieux, chez les patients atteints d'une PEH^a et évaluables sur le plan microbiologique

Agent pathogène	TYGACIL n / N (%)	Traitement de référence n / N (%)
<i>Hæmophilus influenzae</i>	14/17 (82,4)	13/16 (81,3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (seulement les isolats sensibles à la pénicilline)	44/46 (95,7)	39/44 (88,6)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	37/39 (94,9)	44/48 (91,7)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	18/19 (94,7)	26/27 (96,3)

^a. Deux études pivots sur la PEH

15 MICROBIOLOGIE

La tigécycline, une glycylicycline, inhibe la traduction des protéines dans les bactéries en se liant à la sous-unité 30S du ribosome et en empêchant ainsi la fixation des molécules d'aminoacyl-ARNt au site A du ribosome. Cela bloque l'incorporation d'acides aminés dans les chaînes peptidiques en élongation. La tigécycline comporte un groupe glycyamide fixé à la position 9 de la minocycline. Cette substitution n'existe pas dans les tétracyclines semi-synthétiques ou présentes naturellement et confère des propriétés microbiologiques qui transcendent toute activité in vitro ou in vivo connue des tétracyclines. De plus, la tigécycline est capable de surmonter les deux principaux mécanismes de résistance des tétracyclines, soit la protection des ribosomes et l'efflux. Par conséquent, la tigécycline a présenté une activité in vitro et in vivo sur un large spectre de bactéries pathogènes.

Aucune résistance croisée n'a été observée entre la tigécycline et d'autres antibiotiques. Des études in vitro n'ont permis de constater aucun antagonisme entre la tigécycline et d'autres antibiotiques couramment employés. En général, la tigécycline est considérée comme bactériostatique.

Épreuves de sensibilité

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont employées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées au moyen d'un procédé standardisé basé sur les méthodes de dilution (dilution en bouillon ou en gélose, ou microdilution) ou des méthodes équivalentes, avec un inoculum et des concentrations de tigécycline standardisés. Dans le cas des épreuves de dilution en bouillon pour des bactéries aérobies, il faut utiliser un milieu frais (< 12 h). Les valeurs de CMI doivent être interprétées en fonction des critères du tableau 16.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance fournissent aussi des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Le procédé standardisé demande l'utilisation de concentrations d'inoculum standardisées. Avec ce procédé, on utilise des disques de papier imprégnés de 15 µg de tigécycline pour déterminer la sensibilité de microorganismes à la tigécycline. L'interprétation repose sur la correspondance entre le diamètre mesuré avec la méthode des disques et la CMI de tigécycline. Les rapports de laboratoire sur le test de sensibilité standard avec un disque unique imprégné de 15 µg de tigécycline doivent être interprétés en fonction des critères du tableau 16.

Technique pour les anaérobies

La sensibilité des anaérobies à la tigécycline doit être déterminée avec la méthode de dilution en gélose car on n'a pas fixé les paramètres de contrôle de qualité pour la dilution en bouillon.

Tableau 16 – Critères d’interprétation des résultats des tests de sensibilité à la tigécycline

Agent pathogène	Concentration minimale inhibitrice (µg/mL)			Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (y compris les souches résistantes à la méthicilline)	≤ 0,5 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. autres que <i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,25 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (seulement les isolats sensibles à la pénicilline)	≤ 0,06 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (sensible à la vancomycine)	≤ 0,25 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	15-18	≤ 14
<i>Hæmophilus influenzae</i>	≤ 0,25 ^a	-	-	≥ 19	-	-
Anaérobies ^c	≤ 4	8	≥ 16	s.o.	s.o.	s.o.

S = sensible; I = sensibilité intermédiaire; R = résistant

^a L’absence d’isolats résistants ne permet pas pour le moment de déterminer des critères autres que pour des souches sensibles. Les isolats donnant des CMI évocatrices d’une souche non sensible devraient être soumis à un laboratoire de référence pour de nouvelles épreuves.

^b La tigécycline exerce une activité in vitro réduite sur les espèces de *Proteus*, de *Providencia* et de *Morganella*.

^c Dilution en gélose

Un rapport de souche « sensible » (S) indique que l’agent pathogène sera probablement inhibé si les concentrations de l’antimicrobien atteignent les valeurs habituelles. Un rapport de souche de « sensibilité intermédiaire » (I) indique que le résultat doit être considéré comme équivoque et qu’il faudra refaire le test si le microorganisme n’est pas parfaitement sensible à d’autres médicaments appropriés du point de vue clinique. Cette catégorie laisse supposer que l’usage clinique de l’antibiotique est limité aux infections confinées dans les régions de l’organisme où l’antibiotique atteint des concentrations élevées ou quand des doses élevées du médicament peuvent être administrées. Cette catégorie fournit également une zone tampon qui empêche des facteurs techniques incontrôlés mineurs d’entraîner des erreurs d’interprétation majeures. Un rapport de souche « résistante » (R) indique que l’agent pathogène ne sera probablement pas inhibé si les concentrations de l’antimicrobien atteignent les valeurs habituelles et qu’un autre traitement doit être choisi.

Contrôle de la qualité

Quelle que soit l’épreuve de sensibilité utilisée, il faut employer des souches de référence pour vérifier les aspects techniques des procédés de laboratoire standardisés. La poudre de tigécycline de référence doit donner les valeurs de CMI énumérées dans le tableau 17. Pour la technique de diffusion avec un disque imprégné de 15 µg de tigécycline, les laboratoires doivent se servir des critères du tableau 17 pour le contrôle de la qualité avec les souches de référence mentionnées.

Tableau 17 – Intervalles de contrôle de qualité acceptables pour les épreuves de sensibilité

Souche de référence	Concentration minimale inhibitrice (µg/mL)	Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 ^a	Sans objet	20-25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,03-0,25	Sans objet
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,03-0,25	20-27
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,03-0,12	Sans objet
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 ^b	0,016-0,12	23-29
<i>Hæmophilus influenzae</i> ATCC 49247 ^c	0,06-0,5	23-31
<i>Neisseria gonorrhæe</i> ATCC 49226 ^d	Sans objet	30-40
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285 ^e	0,12-1	Sans objet
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 ^e	0,5-2	Sans objet
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 43055 ^e	0,06-0,5	Sans objet
<i>Clostridium difficile</i> ^{ae} ATCC 70057	0,12-1	Sans objet

^a ATCC = American Type Culture Collection

^b Pour *S. pneumoniae*, l'épreuve doit être faite par la méthode de dilution avec un bouillon Mueller-Hinton frais enrichi de 5 % de sang de cheval lysé ou une gélose enrichie de 5 % de sang de mouton et un inoculum ayant une turbidité de 0,5 sur l'échelle de McFarland.

^c Pour *H. influenzae*, l'épreuve doit être faite avec une gélose, un bouillon ou un milieu HTM (*Hæmophilus Test Medium*) frais.

^d Pour *N. gonorrhæe*, l'épreuve doit être faite avec une base de gélose GC enrichie de 1 % de supplément de croissance.

^e Pour les anaérobies, l'épreuve peut être faite seulement par dilution en gélose.

Pour certaines espèces, la prévalence de la résistance acquise peut varier selon la région et dans le temps; des renseignements régionaux sur la résistance sont donc souhaitables, en particulier dans les cas d'infections graves. L'information des tableaux 18 et 19 donne seulement une idée de la probabilité qu'un microorganisme soit sensible à la tigécycline ou non.

Les tableaux 18 et 19 résument les données obtenues avec des méthodes de référence sur l'activité in vitro de la tigécycline sur des isolats cliniques aérobies récents, à Gram positif et à Gram négatif respectivement.

Le tableau 18 montre que la tigécycline est active sur des souches de microorganismes à la fois in vitro et dans des infections cliniques. Le tableau 19 présente les CMI de tigécycline in vitro sur des microorganismes, mais l'efficacité de la tigécycline dans le traitement d'infections cliniques causées par ces microorganismes n'a pas été démontrée par des essais cliniques contrôlés adéquats. La tigécycline a produit une activité in vitro réduite sur les espèces de *Proteus*, de *Providencia* et de *Morganella*. *Pseudomonas aeruginosa* présente une résistance inhérente à la tigécycline.

Tableau 18 – Activité in vitro de la tigécycline sur des microorganismes pour lesquels elle s'est révélée cliniquement efficace

Microorganisme	N ^{bre} d'isolats	Intervalle	CMI (µg/mL)	
			50 %	90 %
<i>Enterococcus faecalis</i> (ESV)	159	0,03-0,25	0,06	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	160	0,03-0,25	0,12	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	165	0,03-2	0,12	0,25
<i>Streptococcus agalactiae</i>	115	≤ 0,03-0,06	≤ 0,03	0,06

Tableau 18 – Activité in vitro de la tigécycline sur des microorganismes pour lesquels elle s’est révélée cliniquement efficace

Microorganisme	N ^{bre} d’isolats	Intervalle	CMI (µg/mL) 50 %	90 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
(isolats sensibles à la pénicilline)	189	0,004-0,25	0,015	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	176	≤ 0,03-0,06	≤ 0,03	0,06
<i>Citrobacter freundii</i>	160	0,03-8	0,25	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	160	0,25-8	0,5	0,5
<i>Escherichia coli</i>	208	0,06-1	0,12	0,5
<i>Hæmophilus influenzae</i>	204	0,06-1	0,25	0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	180	0,25-4	0,5	1
<i>Clostridium perfringens</i> ^a	89	≤ 0,06-16	0,5	2
<i>Peptostreptococcus micros</i> ^a	53	≤ 0,06-0,25	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Bacteroides fragilis</i> ^a	943	≤ 0,06-32	1	8
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ^a	451	≤ 0,06-32	1	8
<i>Bacteroides uniformis</i> ^a	134	≤ 0,06-16	0,5	4
<i>Bacteroides vulgatus</i> ^a	159	≤ 0,06-8	1	4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	10	0,12-0,25	0,12	0,12
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^b	30	0,06-0,25	0,12	0,25

^a. Les CMI pour les anaérobies ont été déterminées par dilution en gélose.

^b. Les CMI pour *M. pneumoniae* ont été déterminées par dilution en gélose.

Tableau 19 – Activité in vitro de la tigécycline sur de récents isolats cliniques selon des méthodes de référence (efficacité clinique pas encore démontrée)

Microorganisme	N ^{bre} d’isolats	Microorganisme	CMI (µg/mL) N ^{bre} d’isolats	Microorganisme
Aérobies à Gram positif				
<i>Enterococcus avium</i>	140	≤ 0,016-0,25	0,06	0,12
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	100	0,03-0,25	0,06	0,12
<i>Enterococcus faecalis</i> (ERV)	147	≤ 0,016-0,5	0,06	0,12
<i>Enterococcus faecium</i> (ESV)	171	≤ 0,03-0,5	0,06	0,12
<i>Enterococcus faecium</i> (ERV)	155	≤ 0,03-0,25	≤ 0,03	0,12
<i>Enterococcus gallinarum</i>	164	≤ 0,03-0,25	0,06	0,12
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (SESM)	159	0,03-2	0,12	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (SERM)	155	0,03-1	0,12	0,5
<i>Staphylococcus hæmolyticus</i>	166	≤ 0,016-2	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (isolats résistants à la pénicilline)	269	≤ 0,03-0,25	≤ 0,03	0,06
<i>Listeria monocytogenes</i>	220	≤ 0,03-0,12	0,06	0,12
Aérobies à Gram négatif				
<i>Citrobacter koseri</i> (<i>C. diversus</i>)	175	0,06-2	0,25	0,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	161	0,03-4	0,25	1
<i>Hæmophilus parainfluenzæ</i>	166	0,06-2	0,5	1

Tableau 19 – Activité in vitro de la tigécycline sur de récents isolats cliniques selon des méthodes de référence (efficacité clinique pas encore démontrée)

Microorganisme	N ^{bre} d'isolats	Microorganisme	CMI (µg/mL) N ^{bre} d'isolats	Microorganisme
<i>Klebsiella oxytoca</i>	140	0,12-2	0,25	0,5
<i>Legionella pneumophila</i> ^a	50	2-8	4	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	240	≤ 0,03-0,25	0,06	0,12
<i>Morganella morganii</i> ^b	145	0,12-8	1	4
<i>Neisseria meningitidis</i>	298	≤ 0,03-0,5	≤ 0,03	0,12
<i>Proteus mirabilis</i> ^b	160	0,5-16	4	8
<i>Proteus vulgaris</i> ^b	220	0,5-8	2	4
<i>Providencia stuartii</i> ^b	232	0,12-64	2	4
<i>Providencia rettgeri</i> ^b	192	0,12-16	2	4
<i>Salmonella enterica</i> sér. Enteritidis	299	0,12-2	0,5	1
<i>Salmonella enterica</i> sér. Paratyphi	261	0,12-2	0,5	0,5
<i>Salmonella enterica</i> sér. Typhimurium	269	0,12-2	0,5	1
<i>Salmonella enterica</i> sér. Typhi	304	0,06-1	0,25	0,5
<i>Serratia marcescens</i>	160	0,25-8	1	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	158	0,03-4	0,5	2
<i>Aeromonas hydrophila</i>	142	0,06-1	0,25	0,5
<i>Pasteurella multocida</i>	126	≤ 0,03-0,25	≤ 0,03	0,12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^c	160	0,25-32	8	16
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	160	0,06-16	0,5	2
Anaérobies à Gram positif				
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^d	84	< 0,06-2	< 0,06	0,25
<i>Eubacterium lentum</i> ^d	48	< 0,06-1	0,25	0,5
<i>Propionibacterium</i> spp. ^d	44	< 0,06-0,5	< 0,06	0,5
Anaérobies à Gram négatif				
<i>B. fragilis</i> (groupe) ^d	46	≤ 0,06-16	0,5	2
<i>Bacteroides caccae</i> ^d	98	0,5-64	1	8
<i>Bacteroides distasonis</i> ^d	161	0,12-16	2	8
<i>Bacteroides ovatus</i> ^d	162	0,03-32	1	8
<i>Prevotella</i> spp. ^d	108	0,015-5	0,25	0,5
Mycobactéries non tuberculeuses				
<i>M. abscessus</i>	38	≤ 0,06-1	≤ 0,12	0,25
<i>M. chelonae</i>	48	≤ 0,06-≤ 0,25	≤ 0,06	< 0,12
<i>M. fortuitum</i>	36	≤ 0,06-≤ 0,25	≤ 0,06	< 0,12

^a La tigécycline est inactivée par le milieu de culture de *Legionella*.

^b La tigécycline exerce une activité in vitro réduite sur les espèces de *Proteus*, de *Morganella* et de *Providencia*.

^c Aucune activité in vitro notable n'a été démontrée sur *P. aeruginosa*.

^d Les CMI pour les anaérobies ont été déterminées par dilution en gélose.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : La toxicité de la tigécycline administrée par voie i.v. a été évaluée dans le cadre d'études sur des doses uniques chez la souris et le rat, d'études pilotes de tolérabilité chez le rat, le lapin, le chien et le singe, et d'études sur des doses multiples (d'une durée de 2 semaines, de 2 semaines plus 3 semaines de récupération et de 13 semaines) chez le rat et le chien; les études de 2

et de 13 semaines ont également évalué la toxicocinétique. De plus, des études de toxicité spéciales ont été menées sur la tigécycline pour évaluer la régression de l'hématotoxicité chez le chien, la phototoxicité chez le rat, le potentiel émétogène chez la musaraigne, l'antigénicité chez le cobaye, la souris et le rat, la compatibilité in vitro avec du sang de rat, de chien et d'humain, et la synthèse de protéines cellulaires et mitochondriales dans des hépatocytes de rat et de chien. Le pouvoir génotoxique a également fait l'objet d'épreuves in vitro et in vivo chez des mammifères, mais il n'a pas été évalué par un test de mutation inverse sur bactéries en raison de l'activité antibactérienne de la tigécycline. La sensibilisation croisée avec des tétracyclines à structure similaire n'a pas été évaluée. L'immunotoxicité fonctionnelle n'a pas été évaluée.

La toxicité des métabolites humains (glucuronide de tigécycline et N-acétyl-9-aminomincycline) n'a pas été évaluée après l'administration de tigécycline.

L'administration intraveineuse d'un bolus de tigécycline a été associée à des observations cliniques compatibles avec la libération d'histamine chez le rat et le chien (œdème, érythème, démangeaisons, respiration difficile, pigmentation rouge autour des yeux, du nez et de la bouche, ptyalisme, enflure du museau, des pattes, du pavillon des oreilles et de la région péri-orbitaire). Ces effets sont apparus principalement aux posologies ≥ 20 mg/kg/jour chez le rat et ≥ 5 mg/kg/jour chez le chien, qui correspondent à des rapports d'exposition animal/humain (RE) de 14,3 et 2,8 d'après l'ASC. Les taux sériques d'histamine étaient élevés entre 5 et 20 minutes après l'administration chez le chien, mais pas chez le rat. D'autres changements peut-être reliés à l'histamine comprenaient les larmes, les émissions verbales, les vomissements et les changements fécaux.

Les réductions observées de la protéinémie, de l'albuminémie et de la globulinémie pourraient être dues en partie à une inhibition de la synthèse de protéines mitochondriales dans les cellules de mammifère. Les résultats d'une étude exploratoire in vitro donnent à penser que de fortes concentrations de tigécycline (≥ 10 $\mu\text{g/mL}$) pourraient inhiber la synthèse de protéines mitochondriales in vivo.

Un jaunissement des os a été observé lors des études de 2 et de 13 semaines chez le rat aux doses $\geq 42,3$ et 6 mg/kg/jour respectivement.

Des lésions au point d'injection ont été observées chez le rat, aux concentrations de tigécycline ≥ 25 mg/mL dans les études de 2 semaines (posologies de 30 et 70 mg/kg/jour) et ≥ 3 mg/mL dans l'étude de 13 semaines (posologies de 6 et 20 mg/kg/jour). Ces effets ont été attribués à l'injection répétée de tigécycline dans un petit vaisseau.

Une diminution, pertinente sur le plan toxicologique, du nombre d'érythrocytes, de réticulocytes, de leucocytes et de plaquettes, sans anomalie médullaire histopathologique correspondante, a été observée dans le cadre de l'étude de 13 semaines chez le rat aux posologies ≥ 6 mg/kg/jour, qui correspondent à des RE de 3,3 (mâles) et de 2,4 (femelles) selon l'ASC, et dans le cadre de l'étude de 2 semaines chez le chien aux posologies ≥ 5 mg/kg/jour (RE de 2,8 selon l'ASC). Des anomalies médullaires histopathologiques correspondant aux changements hématologiques ont été observées aux posologies ≥ 30 mg/kg/jour dans l'étude de 2 semaines chez le rat et aux posologies ≥ 12 mg/kg/jour dans l'étude de 2 semaines chez le chien, qui correspondent à des RE $\geq 8,2$ et $\geq 9,8$ respectivement. Une réduction du nombre de leucocytes a été observée chez le rat à 5 mg/kg/jour (RE de 1,2 selon l'ASC), mais elle n'était pas considérée comme pertinente sur le plan toxicologique, en raison de la faible ampleur du changement. Ces altérations hématologiques se sont révélées réversibles durant la période de récupération de 3 semaines, après 2 semaines d'administration.

Aucun signe de photosensibilité n'est apparu chez le rat après l'administration de tigécycline.

Cancérogénicité : Le pouvoir carcinogène de la tigécycline n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur la vie entière d'animaux.

Génotoxicité : Aucun pouvoir mutagène ou clastogène n'a été mis en évidence. La tigécycline ne s'est pas avérée génotoxique lors de quatre tests in vitro (un test d'aberration chromosomique sur cellules d'ovaire de hamster chinois (OHC), un test de mutation génique sur cellules d'OHC et deux tests de mutation génique sur cellules de lymphome de souris) et d'un test in vivo (test du micronoyau chez la souris). Le pouvoir génotoxique de taux élevés d'impuretés dans le produit à base de tigécycline n'a pas été évalué.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Toxicité sur la reproduction : La tigécycline n'a pas influencé l'accouplement, la fertilité, les ovaires ni les cycles œstraux chez des rats recevant jusqu'à 12 mg/kg/jour (RE de 4,7 selon l'ASC).

D'après les résultats d'études animales sur la tigécycline marquée au ¹⁴C, la tigécycline passe facilement dans le lait des rates qui allaitent. Étant donné la biodisponibilité orale limitée de la tigécycline, les rats n'ont présenté aucune ou presque aucune exposition générale à la tigécycline par suite de l'allaitement maternel.

Toxicité sur le développement : La tigécycline n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. Dans les études d'innocuité précliniques menées chez le rat, de la tigécycline marquée au ¹⁴C a traversé le placenta et a été retrouvée dans des tissus fœtaux, y compris des structures osseuses. L'administration de tigécycline a été associée à une légère réduction du poids fœtal chez la souris à 5 mg/kg/jour, chez le rat à 12 mg/kg/jour (RE de 4,7 selon l'ASC) et chez le lapin à 4 mg/kg/jour (RE de 1,1, selon l'ASC). Une augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques mineures (des retards d'ossification) a été constatée chez le rat à 4 mg/kg/jour (RE de 1,8 selon l'ASC) et chez le lapin, avec une augmentation de l'incidence de perte fœtale, à 4 mg/kg/jour (RE de 1,1 selon l'ASC), une posologie produisant une toxicité maternelle minime.

Le rapport entre l'exposition chez l'animal et chez l'humain qui a été calculé à partir de la valeur d'ASC₀₋₂₄ obtenue à la dose sans effet toxicologique (DSET) dans l'étude de toxicité générale de 13 semaines chez le rat (2 mg/kg/jour) est de 1,0, tandis que le rapport d'exposition calculé à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour le chien (1,5 mg/kg/jour) est de 0,7. Les données sur l'exposition humaine ont été extrapolées à partir d'une ASC₀₋₁₂ à l'état d'équilibre (50 mg q12h) de 3,07 µg•h/mL, ce qui est équivalent à une ASC₀₋₂₄ de 6,1 µg•h/mL (pour une dose quotidienne totale de 100 mg).

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Dose unique GTR-31860	Souris, CD-1 3/sexe/dose; 43-46 jours; 30-34 g (mâles), 22-25 g (femelles)	i.v., bolus (aiguille); 1 jour	87,5 mg/kg (35 mg/mL), 175 mg/kg (35 mg/mL); 2,5-5 mL/kg; pH de la solution administrée : 8,1	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel et l'examen macroscopique. • Les animaux ont été observés pendant un maximum de 15 jours après l'administration. • Tous les animaux sont décédés à 175 mg/kg. • Une femelle est décédée à 87,5 mg/kg. • Réduction de l'activité motrice, ptose, dyspnée, exophtalmie, larmes et pigmentation rouge autour d'un œil ou des yeux à 87,5 mg/kg. • ~ DL₅₀ (mg/kg) : 124 (mâles), 98 (femelles).
Dose unique GTR-31861	Rat, S-D 3/sexe/dose; 43-46 jours; 186-241 g (mâles), 159-182 g (femelles)	i.v., bolus (aiguille); 1 jour	75 mg/kg (15 mg/mL), 150 mg/kg (60 mg/mL), 300 mg/kg (60 mg/mL); 2,5-5 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 8,0 à 8,1	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel et l'examen macroscopique. • Les animaux ont été observés pendant un maximum de 15 jours après l'administration. • Tous les animaux sont décédés aux doses ≥ 150 mg/kg. Pas de mortalité à 75 mg/kg. • Immobilité, réduction de l'activité motrice, ptose, dyspnée, exophtalmie, érythème (oreilles, queue et pattes), port bas et œdème (pattes et tête). • ~ DL₅₀ (mg/kg) : 106 (mâles et femelles).
Doses multiples MIRACL-26228	Rat; S-D; 6 M/dose; pour la TK, 6 et 4 M à 42,3 et 84,7 mg/kg/jour; ~ 9 semaines; 269-334 g	i.v., 2 perfusions de 1 h, à 8 h d'intervalle (cathéter); 2 fois par jour pendant 14 jours	42,3 ^e (2,25 mg/mL), 84,7 ^e (4,5 mg/mL), 169 ^e (9 mg/mL); 0,17 mL/kg/min pendant 60 minutes	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, la TK et l'examen macroscopique à l'autopsie. • Au 15^e jour, pour les posologies de 42,3 et 84,7 mg/kg/jour, les valeurs moyennes étaient respectivement de : C_{max} (µg/mL) : 19, 39; ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) : 35, 105.
Doses multiples	Rat; S-D;	i.v., bolus (aiguille);	0 (0 mg/mL),	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
GTR-31608	15/sexe/dose; pour la TK, 9 M/dose, 9 F à 30 mg/kg/jour; ~7 semaines; 219-275 g (mâles), 153-199 g (femelles)	1 fois par jour pendant 14 ou 15 jours	5 (5 mg/mL) ^f , 30 (30 mg/mL), 70 (70 mg/mL); 1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,9 à 8,1	<p>cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, la biochimie, la TK, le poids des organes et les examens macroscopique et microscopique à l'autopsie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas de mortalité reliée à la tigécycline. • À 70 mg/kg/jour, des lésions au point d'injection ont nécessité l'euthanasie de 3 rats. • Des signes cliniques (ptyalisme, pigmentation rouge autour des yeux, du nez et de la bouche, larmes, selles molles et érythème) sont apparus aux doses \geq 30 mg/kg/jour. • Une urine jaune vif accompagnée du jaunissement du pelage périnéal a été observée aux doses \geq 30 mg/kg/jour; une hématurie et du sang dans les selles ont été observés aux doses \geq 5 mg/kg/jour. • À 30 et 70 mg/kg/jour, des lésions au point d'injection, y compris une hémorragie, une inflammation, une thrombose veineuse et une nécrose veineuse, sont survenues plus souvent. • Pigmentation rouge autour des parties génitales de quelques rats à 70 mg/kg/jour. • Une réduction du gain pondéral est survenue chez les mâles aux doses \geq 30 mg/kg/jour (les animaux traités n'ont pas perdu de poids, mais ils pesaient moins que les rats témoins à la fin du traitement). La consommation alimentaire était réduite à 70 mg/kg/jour chez les mâles. • Une réduction, pertinente sur le plan toxicologique, des paramètres des GR et du nombre de réticulocytes, de plaquettes et de GB de même qu'une réduction des protéines sériques (albumine et globulines) sont survenues aux doses \geq 30 mg/kg/jour. Une légère augmentation (34 %) du fibrinogène a été notée chez les mâles à 70 mg/kg/jour.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Doses multiples RPT-42195	Rat; S-D; 15/sexe/dose, 5/sexe/dose gardés pour la récupération; ~6 semaines; 263-301 g (mâles), 162-207 g (femelles)	i.v., bolus (aiguille); 1 fois par jour pendant 14 jours, suivis de 3 semaines de récupération	0 (0 mg/mL), 20 (10 mg/mL), 50 (25 mg/mL), 70 (35 mg/mL); 2 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,81 à 7,90.	<ul style="list-style-type: none"> • Un jaunissement des os et une réduction de la taille du thymus ont été constatés à 70 mg/kg/jour. • Des changements au niveau de la moelle osseuse (hypoplasie de la lignée érythroblastique), de la rate (hypoplasie de la lignée érythroblastique) et des reins (incidence accrue de basophilie tubulaire) de même qu'une atrophie lymphoïde et thymique sont survenus aux doses \geq 30 mg/kg/jour. • La DSET était de 5 mg/kg/jour. • L'ASC₀₋₂₄ de la tigécycline pourrait être sous-estimée d'environ 20 % en raison de la dégradation documentée des échantillons. • Au 14^e jour, pour les posologies de 5, 30 et 70 mg/kg/jour, les valeurs moyennes étaient respectivement de : <u>C_{Smin} (µg/mL) :</u> mâles : 7,46; 119; 152 femelles : s.o., 86,9, s.o. <u>ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) :</u> mâles : 7,12; 65,9; 129 femelles : s.o., 50, s.o. <ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie, la biochimie, le poids des organes et les examens macroscopique et microscopique à l'autopsie. • La mortalité à 70 mg/kg/jour était due à la toxicité du composé sur divers systèmes organiques, notamment le système hématopoïétique. • Observations cliniques : ptyalisme léger à grave, réduction de l'activité, respiration difficile, peau pâle, noircissement du pelage autour du museau, croûtes cutanées et jaunissement du pelage

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
				<p>aux doses ≥ 20 mg/kg/jour et queue enflée, yeux partiellement fermés, écoulement oculaire liquide rouge, démarche anormale, rougissement du pelage, tourner en rond, lésion cutanée à la queue, convulsions non coordonnées et non soutenues, museau enflé, être étendu sur le côté, légère déshydratation, recroquevillement, respiration superficielle, froideur au toucher, yeux pâles, grincement de dents, faiblesse, perte de connaissance, et tremblements modérés ou graves aux doses ≥ 50 mg/kg/jour.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une perte de poids a été notée aux doses ≥ 50 mg/kg/jour et une diminution du gain pondéral a été remarquée aux doses ≥ 20 mg/kg/jour. • Une réduction de la consommation alimentaire est survenue à 70 mg/kg/jour. • Une réduction des paramètres des GR et une absence de réponse des réticulocytes sont apparues aux doses ≥ 20 mg/kg/jour. Une réduction, pertinente sur le plan toxicologique, des paramètres des GR et du nombre de réticulocytes est survenue à 70 mg/kg/jour. Une réduction des plaquettes, des GB et des protéines sériques (albumine et globulines) s'est produite aux doses ≥ 20 mg/kg/jour. • Une réduction des triglycérides est apparue chez les mâles aux doses ≥ 20 mg/kg/jour. • Une élévation de la bilirubine est apparue aux doses ≥ 50 mg/kg/jour. Une diminution de la capacité latente de fixation du fer est survenue chez les mâles à 70 mg/kg/jour. • À l'autopsie prévue, un jaunissement macroscopique des os, un petit thymus et des régions foncées ou creuses de la muqueuse gastrique ont été remarqués aux doses ≥ 50 mg/kg/jour. Les lésions du thymus et de l'estomac étaient, sur le plan

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
				<p>microscopique, en corrélation avec une atrophie lymphoïde et une érosion muqueuse respectivement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voici des signes microscopiques reliés à la tigécycline qui ont été constatés dans d'autres tissus à l'autopsie prévue : hypocellularité minime à marquée de la moelle osseuse et réduction de l'hématopoïèse dans la rate aux doses ≥ 50 mg/kg/jour, thrombose auriculaire minime dans le cœur de 1 rat à 70 mg/kg/jour; dégénérescence tubulaire corticale minime à modérée, nécrose unicellulaire tubulaire ou cylindres granuleux dans le rein aux doses ≥ 20 mg/kg/jour; et atrophie lymphoïde du ganglion mésentérique et de la rate à 70 mg/kg/jour et du thymus aux doses ≥ 20 mg/kg/jour. Il y avait une incidence plus élevée d'inflammation minime à modérée dans le cœur (myocarde) et la prostate à 70 mg/kg/jour et à ≥ 50 mg/kg/jour respectivement. Les lésions cardiaques (inflammation du myocarde) n'étaient pas dues à un effet toxique direct du composé sur le cœur. Elles ont été attribuées à la libération d'histamine causée par le composé et à ses effets sur l'appareil cardiovasculaire, qui ont entraîné une ischémie myocardique ainsi qu'une dégénérescence et une nécrose subséquentes (et la minéralisation chez 1 mâle trouvé mort). En outre, une thrombose, une nécrose murale et une hémorragie périovasculaire minimales à massives, une exsudation de fibrine et une inflammation sont apparues au point d'injection, l'incidence ou la gravité étant plus fortes chez les rats traités que chez les rats témoins. • Une prolifération endocorticale, une fibrose ou une hyperostose corticale ont été observées dans l'articulation fémoro-tibiale du mâle survivant à 70 mg/kg/jour et de 3 des 10 mâles à 50 mg/kg/jour.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Doses multiples RPT-41074	Rat; S-D; 15/sexe/dose; pour la TK, 21 mâles à 2 et 20 mg/kg/jour, 21/sexe à 6 mg/kg/jour; ~ 6 semaines; 177-214 g (mâles), 138-168 g (femelles)	i.v., bolus (aiguille); 1 fois par jour pendant 13 semaines	0 (0 mg/mL), <u>2 (1 mg/mL)</u> , 6 (3 mg/mL), 20 (10 mg/mL); 2 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,71 à 7,96	<ul style="list-style-type: none"> • À la fin de la période de récupération de 3 semaines, il y avait des signes de régression de la plupart des changements liés à la tigécycline et notés avant le décès ou à l'autopsie, sauf que l'indice de distribution érythrocytaire est resté élevé, que des lésions cardiaques (inflammation du myocarde, thrombose auriculaire chez un seul animal) étaient encore évidentes aux doses ≥ 50 mg/kg/jour avec une incidence plus élevée que chez les rats témoins, et que le jaunissement des os persistait (50 mg/kg/jour). • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, la biochimie, le poids des organes, la TK et les examens macroscopique et microscopique à l'autopsie. • Des signes cliniques (émissions verbales) ont été observés à 20 mg/kg/jour. • Un gain pondéral et un poids réduits (sans perte pondérale) ont été observés à 20 mg/kg/jour. • Une réduction, pertinente sur le plan toxicologique, des paramètres des GR et du nombre de réticulocytes, de plaquettes et de GB de même qu'une réduction des protéines sériques (albumine et globulines) sont survenues aux doses ≥ 6 mg/kg/jour. • Un jaunissement des os a été constaté aux doses ≥ 6 mg/kg/jour. • Une diminution du poids du thymus et de la rate a été remarquée à 20 mg/kg/jour. • Des lésions au point d'injection (croûtes, ulcération, nécrose) sont apparues aux doses ≥ 6 mg/kg/jour. • Une atrophie lymphoïde minime est survenue dans le thymus à

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Doses multiples Étude pilote GTR-30663	Chien; beagle; 2/sexe/dose; ~5-6 mois; 6,5-9,0 kg	i.v., bolus (aiguille); 1 fois par jour pendant 14 jours	0 (0 mg/mL), 2 (5 mg/mL), 5 (5 mg/mL), 12 (5 mg/mL); 0,4, 1,0 ou 2,4 mL/kg	<p>20 mg/kg/jour. Même si des changements microscopiques n'ont pas été constatés dans la moelle osseuse et la rate dans cette étude, les changements hématologiques similaires qui ont été observés évoquent fortement une atteinte des mêmes organes cibles.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La DSET était de 2 mg/kg/jour. • Au 90^e jour, pour les posologies de 2, 6 et 20 mg/kg/jour, les valeurs moyennes étaient respectivement de : <u>C_{5min} (µg/mL) :</u> mâles : 2,41; 12,7; 86,5 femelles : s.o., 11,2 , s.o. <u>ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) :</u> mâles : 6,23; 19,9; 87,3 femelles : s.o., 14,6, s.o. • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie, la biochimie, l'analyse d'urine, le poids des organes, la TK et les examens macroscopique et microscopique à l'autopsie. • Au 15^e jour, pour les posologies de 2, 5 et 12 mg/kg/jour, les valeurs moyennes étaient respectivement de : C_{5min} (µg/mL) : 2,76; 11,12; 42,46 ASC_{0-∞} (µg•h/mL) : 6,08; 12,3; 34.
Doses multiples Étude pilote GTR-31609	Chien; beagle; 3/sexe/dose; ~7,5 mois; 10,0– 11,0 kg (mâles), 7,8-10,7 kg	i.v., bolus (aiguille); 1 fois par jour pendant 14 ou 15 jours	0 (0 mg/mL), 2 (1 mg/mL), <u>5 (2,5 mg/mL)</u> , 12 (6 mg/mL), 20 (10 mg/mL);	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'ophtalmoscopie, l'ECG, l'hématologie, la biochimie, l'analyse d'urine, le poids des organes, la TK et les examens macroscopique et microscopique à l'autopsie.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids (femelles)	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
			2 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,9 à 8,0	<ul style="list-style-type: none"> • Quatre chiens sur 6 recevant 20 mg/kg/jour ont été euthanasiés durant la 2^e semaine à cause d'un grand affaiblissement physique. • Des changements fécaux se sont produits aux doses ≥ 2 mg/kg/jour. Des signes cliniques (érythème, ptyalisme, enflure et vomissements) sont survenus aux doses ≥ 5 mg/kg/jour. Des signes cliniques (hématurie, sang dans les selles, moins de selles, réduction de l'activité motrice) sont apparus aux doses ≥ 12 mg/kg/jour. Les signes cliniques évidents seulement à 20 mg/kg/jour comprenaient : émissions verbales excessives, préférence d'un membre, manque de matières fécales, selles liquides, hématomèse, froideur au toucher, recroquevillement ou minceur. • Une perte de poids et une réduction de la consommation alimentaire ont été constatées aux doses ≥ 12 mg/kg/jour. • Une diminution du nombre de plaquettes, de réticulocytes et de GB est survenue aux doses ≥ 5 mg/kg/jour; ces effets étaient pertinents sur le plan toxicologique aux doses ≥ 12 mg/kg/jour. • Une thrombocytopénie est apparue à 20 mg/kg/jour. • Une augmentation du TCA et du cholestérol, et une diminution de la glycémie sont survenues aux doses ≥ 12 mg/kg/jour. • Une augmentation du fibrinogène et du phosphore inorganique, et une réduction des protéines sériques (albumine et globulines) et de la thyroxine ont été notées à 20 mg/kg/jour. • Une réduction du poids du cœur, des reins et des testicules, et une augmentation du poids des surrénales sont apparues à 20 mg/kg/jour. • Une déplétion/atrophie lymphoïde (ganglions, rate, thymus) a été notée aux doses ≥ 12 mg/kg/jour.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Doses multiples Étude pilote RPT-42488	Chien; beagle; 6/sexe/dose, 3/sexe/dose gardés pour la récupération; ~6-7 mois; 9,0-12,1 kg (mâles), 5,8-9,8 kg (femelles)	i.v., bolus (aiguille); 1 fois par jour pendant 14 jours, suivis de 3 semaines de récupération	0 (0 mg/mL), 5 (5 mg/mL), 12 (12 mg/mL); 1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,79 à 7,88	<ul style="list-style-type: none"> • Au microscope, on a constaté des changements au niveau du tube digestif (atrophie de villosités ainsi que dégénérescence et régénérescence de glandes de Lieberkühn) et de la moelle osseuse (hypoplasie des lignées érythroblastique, mégacaryocytaire et myéloïdes) de même qu'une atrophie lymphoïde, une dilatation des glandes de Lieberkühn, un œdème chorial ou une inflammation aiguë de l'intestin grêle aux doses ≥ 12 mg/kg/jour. • Les effets additionnels observés à plus de 12 mg/kg/jour (vacuolisation d'hépatocytes, œdème pancréatique, érosion et ulcération ou inflammation de la bouche et de l'œsophage) ont été attribués à la réduction de la consommation alimentaire, aux vomissements, à la perte de poids, à la réduction des protéines sériques et au stress. • La DSET était de 5 mg/kg/jour. • Au 14^e jour, pour les posologies de 2, 5, 12 et 20 mg/kg/jour, les valeurs moyennes étaient respectivement de : C_{5min} (µg/mL) : 3,17; 14,9; 56,2; 91,4 ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) : 5,48; 17,1; 59,9; 149. • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie, la biochimie, l'analyse d'urine, l'analyse de l'histamine, le poids d'organes et les examens macroscopique et microscopique à l'autopsie. • Durant le traitement, les observations cliniques comprenaient : rougissement, bosses surélevées ou enflure au niveau des pattes, du pavillon des oreilles, du museau, de l'abdomen, du crâne ou de la région thoracique dorsale, cervicale ventrale ou péri-orbitaire; démangeaisons; vomissements; changements fécaux

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
				<p>(selles molles, liquides ou mucoïdes); ptyalisme; réduction de l'activité et légers tremblements aux doses ≥ 5 mg/kg/jour. Respiration difficile ou superficielle, froideur au toucher et tremblements ont été remarqués à 12 mg/kg/jour.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une perte de poids a été constatée à 12 mg/kg/jour. • Une réduction de la consommation alimentaire a été observée aux doses ≥ 5 mg/kg/jour. • Une réduction, pertinente sur le plan toxicologique, des paramètres des GR et du nombre de GB et de plaquettes est survenue aux doses ≥ 5 mg/kg/jour. Une diminution du nombre de réticulocytes et des protéines totales (albumine et globulines) et une augmentation du volume plaquettaire moyen sont survenues aux doses ≥ 5 mg/kg/jour. • Une augmentation de l'AUS et de la créatinine et une prolongation du TCA (chez les mâles) sont apparues à 12 mg/kg/jour. • Aux doses ≥ 5 mg/kg/jour, l'incidence ou la gravité de l'hématurie étaient supérieures à la fin du traitement. • Les taux sériques d'histamine étaient plus élevés aux doses ≥ 5 mg/kg/jour du 1^{er} au 7^e jour, 5 minutes et 20 minutes après l'administration. • Au microscope, on a constaté une atrophie lymphoïde dans le thymus et une dégénérescence des tubules rénaux à ≥ 5 et 12 mg/kg/jour respectivement. • La régression de changements notés avant le décès était évidente à la fin de la période de 3 semaines sans exposition au composé. • Des signes de régression de changements reliés à la tigécycline à l'autopsie ont été observés, à l'exception d'une augmentation de l'incidence ou de la gravité de l'hématurie à la fin de la période

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Doses multiples Étude pilote RPT-41664	Chien; beagle; 3/sexe/dose; ~6-7 mois; 7,2-8,7 kg (mâles), 6,2-7,5 kg (femelles)	i.v., bolus (aiguille); 1 fois par jour pendant 13 semaines	0 (0 mg/mL), 0,5 (0,5 mg/mL), <u>1,5 (1,5 mg/mL)</u> , 5 (5 mg/mL); 1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,60 à 7,89	<p>de récupération aux doses ≥ 5 mg/kg/jour; on ignore l'importance toxicologique de cette constatation. De plus, la réduction de l'incidence ou de la gravité de l'atrophie lymphoïde du thymus (comparativement à celles notées à la fin de l'exposition) et la présence de basophilie tubulaire (qui évoque une régénérescence des tubules rénaux) accompagnée d'une diminution des taux d'AUS et de créatinine (par comparaison avec les taux notés à la fin de l'exposition) révélèrent un rétablissement partiel de ces organes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'ophtalmoscopie, l'ECG, l'hématologie, la biochimie, l'analyse d'urine, la TK, le poids d'organes et les examens macroscopique et microscopique à l'autopsie. • Les observations cliniques liées à la tigécycline étaient : rougissement, enflure ou bosses surélevées au niveau des pattes, du pavillon des oreilles, du museau, des tissus mous entourant le crâne ou de la région péri-orbitaire, et démangeaisons/grattage chez tous les animaux à 5 mg/kg/jour. • Une augmentation de l'indice de distribution érythrocytaire et du temps de Quick ainsi qu'une réduction du nombre de GB et de neutrophiles sont survenues à 5 mg/kg/jour, mais l'ampleur de ces changements n'était pas jugée pertinente sur le plan toxicologique. • Une atrophie lymphoïde du thymus est apparue à 5 mg/kg/jour. • La DSENO/DSET était de 1,5 mg/kg/jour. • Au 75^e jour, pour les posologies de 0,5, 1,5 et 5 mg/kg/jour, les valeurs moyennes étaient respectivement de : C_{5min} (µg/mL) : 0,55; 1,85; 15,7 ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) : 1,61; 4,48; 19,3

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Génotoxicité				
Test de mutation génique	Cellules d'OHC	In vitro	25 à 2000 mg/mL; s.o.	• Aucun effet observé.
Test de mutation génique	Cellules de lymphome de souris	In vitro	6,25 à 500 mg/mL; s.o.	• Aucun effet observé.
Test de mutation génique	Cellules de lymphome de souris	In vitro	6,25 à 400 mg/mL; s.o.	• Aucun effet observé.
Test d'aberration chromosomique	Cellules d'OHC	In vitro	0,291 à 1000 mg/mL; s.o.	• Aucun effet observé.
Test du micronoyau	Souris; CD-1; cellules de moelle osseuse	i.v.	37,5, 75, 150; dose unique	• Aucun effet observé.
Toxicologie de la reproduction				
Étude sur l'effet de diverses doses sur la fertilité et le développement GTR-32617	Rat; S-D; 10/sexe/dose; 10-12 semaines; 358-414 g (mâles), 198-268 g (femelles)	i.v., bolus (aiguille); M : 1 fois par jour pendant 4 semaines avant la cohabitation puis durant toute la cohabitation, F : 1 fois par jour pendant 2 semaines	0 (0 mg/mL), 5 (5 mg/mL), 15 (15 mg/mL), 45/30 (45/30 mg/mL); 1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,8 à 8,0	• Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie, la biochimie, les cycles œstraux, l'accouplement, le poids de l'utérus gravide, les résultats de l'hystérotomie effectuée le 21 ^e jour de gestation, le poids de la prostate ainsi que l'examen macroscopique et certains examens microscopiques à l'autopsie. Les évaluations fœtales étaient basées sur le sexe, le poids et les malformations externes et

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
		avant la cohabitation puis durant toute la cohabitation et jusqu'au 16 ^e jour de gestation		<p>palatales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les femelles, le gain pondéral était diminué aux doses ≥ 5 mg/kg/jour durant la gestation. À 15 et 30 mg/kg/jour, cette période de gain pondéral diminué était associée à une réduction du poids fœtal ou à une augmentation de l'incidence de résorption dans ces groupes. • Résultats microscopiques : légère augmentation de l'incidence et de la gravité (légère) de la dégénérescence tubulaire testiculaire chez les mâles à 45/30 mg/kg/jour; hypospermie des épидидymes chez 2 rats à 45/30 mg/kg/jour. Une cellulite au point d'injection a été observée aux doses ≥ 15 mg/kg/jour. • Aux doses ≥ 15 mg/kg/jour, une légère diminution du nombre de fœtus viables par mère a résulté d'une augmentation du nombre de résorptions précoces et de pertes avant l'implantation.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Toxicité sur la fertilité et le développement RPT-42998	Rat; S-D; 25/sexe/dose, 21 F/dose pour la TK; 47-51 jours (mâles), 68-72 jours (femelles); 233-289 g (mâles), 189-260 g (femelles)	i.v., bolus (aiguille); M : 1 fois par jour pendant 10 semaines avant la cohabitation, et jusqu'à la veille de l'autopsie, F : 1 fois par jour pendant 2 semaines avant la cohabitation et jusqu'au 17 ^e jour de gestation	0 (0 mg/mL), 1 (1 mg/mL), 4 (4 mg/mL), 12 (12 mg/mL); 1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,74 à 7,94	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, les cycles œstraux, les paramètres de fécondité, le poids de l'utérus gravide, les résultats de l'hystérotomie, le poids de certains organes, l'examen des spermatozoïdes, la TK ainsi que l'examen macroscopique et certains examens microscopiques (mâles) à l'autopsie. Les évaluations fœtales étaient basées sur le sexe, le poids et l'examen macroscopique externe, viscéral et squelettique. • Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité, et pas d'effet tératogène. • La tigécycline a été reliée à des signes cliniques (y compris changement de couleur du pelage du museau, du pavillon des oreilles ou de la région péri-orbitaire) à 12 mg/kg/jour. • Une réduction du poids corporel a été observée chez les mâles et les femelles à ≥ 4 et 12 mg/kg/jour respectivement. • Une réduction du nombre moyen de spermatozoïdes et du poids moyen de la queue de l'épididyme est survenue à 12 mg/kg/jour, sans anomalies microscopiques correspondantes ni effets sur la performance de reproduction. • Une réduction du poids fœtal et de l'ossification est apparue à 12 mg/kg/jour. • Une incidence accrue de fœtus ayant une 14^e côte rudimentaire (avec ou sans centre d'ossification controlatéral) a été notée aux doses ≥ 4 mg/kg/jour; cela a été attribué à des différences de taux d'ossification et non pas à un effet tératogène. • Incidence accrue de fœtus, mais pas de portées, ayant des anomalies squelettiques mineures à 12 mg/kg/jour. • La DSET parentale était de 1 et 4 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles respectivement; la DSET fœtale était de 4 mg/kg/jour.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
				<ul style="list-style-type: none"> • Pour les posologies de 1, 4 et 12 mg/kg/jour, les valeurs moyennes étaient respectivement de : 6^e jour de gestation : C_{5min} (µg/mL) : 0,97; 4,6; 21 ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) : 1,79; 7,07; 24,8 17^e jour de gestation : C_{5min} (µg/mL) : 1,78; 10,7; 24,0 ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) : 2,30; 11,3; 28,5.
Toxicité péri- et postnatale RPT-53525	Rat; S-D; 25 F/dose; 11 semaines; 235-296 g	IV, bolus (aiguille); 1 fois par jour du 6 ^e jour de gestation au 20 ^e jour après la mise bas	0 (0 mg/mL), 1 (1 mg/mL), 4 (4 mg/mL), 12 (12 mg/mL); 1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 6,68 à 7,95	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations des mères étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire et les paramètres de la parturition. Les évaluations des petits étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, les paramètres du développement et la capacité de reproduction. • Aucun effet sur la gestation (F₀), et la survie, la croissance et le développement (physique, sensoriel, comportemental et reproducteur) des petits à des doses toxiques pour les mères (≥ 4 mg/kg/jour). • Réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire des mères (F₀) durant la gestation, aux doses ≥ 4 mg/kg/jour. • Pour les mères, la DSENO était de 1 mg/kg/jour; pour le développement des fœtus et des petits (F₁), elle était de 12 mg/kg/jour.
Toxicité de diverses doses sur le développement	Lapin; NZW 8 F/dose, 4 F/dose pour la TK;	i.v., bolus (aiguille); 1 fois par jour du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	0 (0 mg/mL), 1 (1 mg/mL), 4 (4 mg/mL), 16 (16 mg/mL);	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations des mères étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le taux d'avortement, le poids corporel, la consommation alimentaire, le poids de l'utérus gravide, les résultats de l'hystérotomie, la TK ainsi que l'autopsie. Les

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche^b; N; âge; poids	Voie^c; durée	Dose^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule^d	Principaux effets observés
GTR-33215	5-6 mois; 2,9-4,1 kg		1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,9 à 8,0	évaluations fœtales étaient basées sur le poids et l'examen macroscopique externe et palatin. • Pas de mortalité liée à la tigécycline.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
				<ul style="list-style-type: none"> • Les observations cliniques se résumaient à des changements fécaux (pas de selles, ou diarrhée/selles molles) à toutes les doses, et 3 lapines ont avorté à 16 mg/kg/jour. • Le poids et le gain pondéral maternels étaient modifiés aux doses ≥ 4 mg/kg/jour. À la fin de la période d'exposition à 16 mg/kg/jour, on observait une perte pondérale moyenne de 17 % par rapport au départ. • Dans le groupe recevant 4 mg/kg/jour, la consommation alimentaire était réduite de 39 % par rapport aux témoins, à la fin du traitement. Dans le groupe recevant 16 mg/kg/jour, elle était réduite considérablement (de 99 % à la fin du traitement), certaines lapines ne consommant que quelques grammes par jour. Une récupération partielle du gain pondéral et de la consommation alimentaire a été généralement constatée après le traitement. • Le poids de l'utérus gravide était réduit de 24 % et de 74 % à 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, comparativement aux témoins. • On a noté une incidence plus élevée de résorptions à 4 et 16 mg/kg/jour comparativement aux témoins. Le taux de perte après l'implantation était de 9 % et de 50 % à 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, par comparaison avec 0 % à 1 mg/kg/jour et dans le groupe du véhicule témoin. Par conséquent, le nombre de fœtus viables a diminué de 15 % et de 55 % à 4 et 16 mg/kg/jour respectivement. Le poids fœtal était réduit de 13 % et de 53 % à 4 et 16 mg/kg/jour respectivement. La tigécycline n'a été associée à aucune malformation fœtale. • Le 18^e jour de gestation, l'ASC₀₋₂₄ augmentait dans une plus grande mesure que proportionnellement à la dose, en particulier entre 4 et 16 mg/kg/jour.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Toxicité sur le développement RPT-42304	Lapin; NZW 20 F/dose; ~ 5 mois; 3,0-3,5 kg	i.v., bolus (aiguille); 1 fois par jour du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	0 (0 mg/mL), 0,25 (0,25 mg/mL), 1 (1 mg/mL), 4 (4 mg/mL); 1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,53 à 7,97	<p>Les valeurs moyennes pour les posologies de 1, 4 et 16 mg/kg/jour étaient respectivement de :</p> <p>18^e jour de gestation :</p> <p>C_{5min} (µg/mL) : 1,05; 8,69; 122 ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) : 0,98; 7,45; 93,5.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans cette étude, la DSET pour les mères et les fœtus était de 1 mg/kg/jour. • Les évaluations maternelles étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le taux d'avortement, le poids corporel, la consommation alimentaire, le poids de l'utérus gravide, les résultats de l'hystérotomie, la TK ainsi que l'autopsie. Les évaluations fœtales étaient basées sur le sexe, le poids et l'examen macroscopique externe, viscéral et squelettique. • Non tératogène. • Des avortements, des signes cliniques (changements fécaux), une perte de poids et une réduction de la consommation alimentaire ont été constatés chez les mères recevant 4 mg/kg/jour. • À 4 mg/kg/jour, le poids fœtal était légèrement plus faible (de 8,3 %) que dans le groupe témoin. • Un pourcentage accru de fœtus ayant des corps vertébraux thoraciques semi-bipartites et une 13^e côte unilatérale ou bilatérale (indices de différences d'ossification et sans pertinence tératologique) a été remarqué à 4 mg/kg/jour. • Dans cette étude, la DSET pour les mères était de 1,0 mg/kg/jour et la DSET pour le développement des fœtus était de 4,0 mg/kg/jour.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
				<ul style="list-style-type: none"> • Les valeurs moyennes pour les posologies de 0,25, 1 et 4 mg/kg/jour étaient respectivement de: 6^e jour de gestation : C_{5min} (µg/mL) : 0,289; 1,03; 10,2 ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) : 0,220; 1,49; 9,69 18^e jour de gestation : C_{5min} (µg/mL) : 0,318; 1,26; 6,30 ASC₀₋₂₄ (µg•h/mL) : 0,206; 1,29; 6,75.
Autres études de toxicité				
Antigénicité GTR-33263	Sensibilisation : Souris; BALB/c et C3H/He; 6 F/souche/dose; 7-9 semaines; 14-22 g	i.v., bolus (aiguille) ou i.p.; 1 fois par semaine pendant 3 semaines	0 (0 mg/mL), 3 (3 mg/mL), 30 (30 mg/mL); 10 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,18 à 8,29	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur les observations cliniques, le poids corporel, le test d'anaphylaxie cutanée passive et le taux d'histamine. • Non antigénique d'après le test d'anaphylaxie cutanée passive. • Chez les rats, de 10 à 15 minutes après l'administration i.v. de 30 mg/kg, les taux sériques d'histamine ne présentaient pas une élévation biologiquement importante.
	Provocation : Rat; S-D; 2 F/échantillon sérique, 6 F; 10 semaines; 177-253 g	i.v., bolus; 1 jour	30; 1 mL/kg	

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Antigénicité GTR-33124	Cobaye; Hartley; 4 M/groupe 5 semaines; 299-455 g	i.v., bolus (aiguille) ou s.c.; 1 jour	0,3 (0,3 mg/mL), 1 (1 mg/mL), 3 (3 mg/mL); 1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,15 à 7,81	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel et le taux d'histamine. • Après l'administration i.v. de 3 mg/kg, la tigécycline était associée aux signes cliniques indésirables suivants : mouvements brefs et saccadés, changements respiratoires, érythème, extrémités bleues. • La récupération était manifeste après 24 heures. • Tous les autres animaux semblaient normaux à toutes les périodes d'observation. • Les taux sériques d'histamine mesurés de 10 à 15 minutes après l'administration n'étaient pas accrus dans les échantillons disponibles (0,3 et 1 mg/mL). • L'intolérance constatée dans cette étude a empêché la réalisation d'autres études avec cette espèce.
Régression de l'hématotoxicité GTR-33279	Chien; beagle 3/sexe/dose; ~ 11 mois; 9,3-11,8 kg (mâles), 7,7-12,3 kg (femelles)	i.v., bolus (aiguille); 1 fois par jour pendant 2 semaines, suivies de 3 semaines de récupération	0 (0 mg/mL), 12 (6 mg/mL); 2 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,0 à 8,0	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie, la biochimie et l'analyse d'urine. • L'hématotoxicité de la tigécycline se traduisait par une réduction des paramètres des GR et du nombre de réticulocytes, de GB et de plaquettes. • La tigécycline a été associée à des signes cliniques (y compris érythème, enflure, démangeaisons apparentes, rougissement de la sclérotique, larmes, vomissements et changements fécaux) chez les chiens recevant 12 mg/kg/jour. • Perte de poids légère ou modérée (de 10 % à 17 %). • Les chiens sous tigécycline ont présenté une prolongation du TCA (jusqu'à 86 %). • La régression de tous les changements hématologiques était évidente à la fin de la période de 3 semaines sans exposition à la

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
Évaluation de la phototoxicité RPT-55059	Rat mâle; Long-Evans; 5 M/dose; 8 semaines; 263-284 g	i.v., bolus (aiguille); dose unique Exposition des yeux et de la peau à des rayons UV (1/2 DEM) pendant 30 min, 5 et 120 min après la dose	0 (0 mg/mL), 10 (10 mg/mL), 30 (30 mg/mL), 70 (70 mg/mL); 1 mL/kg; le pH de la solution administrée variait de 7,8 à 7,9	<p>tigécycline, chez tous les chiens ayant reçu la tigécycline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucune hématotoxicité irréversible de la tigécycline n'était évidente. • Les évaluations étaient basées sur la mortalité, les observations cliniques, le poids corporel, l'ophtalmoscopie et l'examen oculaire microscopique. • Les rats ont été observés pendant 3 jours après l'administration. • Après administration i.v., les évaluations dermiques et oculaires n'ont révélé aucune phototoxicité. • La tigécycline n'a été associée à aucun effet indésirable sur les observations cliniques, le poids corporel et les résultats de l'ophtalmoscopie et de l'examen oculaire microscopique.
Pouvoir émétogène RPT-39987	<i>Suncus murinus</i> ; 2, 3 ou 4/dose <i>Suncus murinus</i> ; 3/dose	i.v., perfusion (cathéter); dose unique Orale; dose unique	0, 100, 300, 600; 10 mL/kg; 1 mL/min; 0, 300, 600, 1000; 10 mL/kg; eau distillée	<ul style="list-style-type: none"> • Les évaluations étaient basées sur la mortalité et les vomissements. • Après administration i.v., des vomissements n'ont été provoqués que par une dose létale (600 mg/kg). • Après administration orale, des vomissements étaient provoqués par 600 et 1000 mg/kg, mais non par 300 mg/kg.
Compatibilité sanguine in vitro GTR-32502	Sang de rat, de chien et d'humain	In vitro	70 mg/mL (rat) 20 mg/mL (chien) 8 mg/mL (humain); s.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Non hémolytique. • Limite supérieure de 35 mg/mL pour que les résultats des tests sanguins soient valides chez le rat; 8 % d'hémolyse dans le sang humain à 8 mg/mL; 24 % de précipitation de protéines dans le sang de chien à 20 mg/mL.

Tableau 20 – Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce; souche ^b ; N; âge; poids	Voie ^c ; durée	Dose ^a (concentration); Volume administré ou vitesse de perfusion; véhicule ^d	Principaux effets observés
				<ul style="list-style-type: none"> • Aucune autre hémolyse ou précipitation de protéines n'a été observée dans cette étude. • Les solutions de tigécycline dosées à 35, 20 et 8 mg/mL étaient compatibles avec le sang de rat, de chien et d'humain, les taux observés d'hémolyse ou de précipitation de protéines n'étant pas considérés comme importants sur le plan toxicologique.
Synthèse de protéines cellulaires et mitochondriales MIRACL-26519	Hépatocytes de chien Suspensions de mitochondries de rat et de chien	In vitro	1 à 100 mg/mL; 20 heures 9,4 à 282 mg/mL; 1 heure	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'inhibition de la synthèse de protéines cellulaires. • L'inhibition de la synthèse de protéines mitochondriales dans les préparations a varié avec la dose (inhibition allant jusqu'à 43 % et 85 % chez le chien et le rat respectivement, par rapport aux témoins).

a. Dose en mg/kg/jour pour les études sur les doses multiples, s'il y a lieu, sauf indication contraire.

b. Étude sur des mâles et des femelles sauf indication contraire.

c. Bolus i.v. sauf indication contraire.

d. Le véhicule était une solution salée à 0,9 %, sauf indication contraire.

e. Les doses indiquées dans le rapport sont : 45, 90 ou 180 mg/kg/jour de monochlorhydrate de tigécycline.

f. La DSET est soulignée pour les études pivots de 2 et de 13 semaines chez le rat, l'étude pivot de 2 semaines chez le chien et celle de 13 semaines chez le chien (aussi DSENO).

Note : Dans le cadre des études résumées dans ce tableau, la tigécycline a été administrée sous forme de base libre, de monochlorhydrate ou de dichlorhydrate. Sauf indication contraire dans le tableau, le pH approximatif de la solution administrée n'a pas été mesuré.

ALT = alanine aminotransférase; AUS = azote uréique du sang; CD = Cesarean-derived; DL₅₀ = dose létale médiane; DEM = dose érythémateuse minimale; DSENO = dose sans effet nocif observé; DSET = dose sans effet toxicologique; ECG = électrocardiogramme; F = femelles; F₀ = progéniteurs; GB = globule blanc; GR = globule rouge; i.p. = intrapéritonéal; i.v. = intraveineux; M = mâles; NZW = New Zealand White; OHC = ovaire de hamster chinois; s.c. = sous-cutané; S-D = Sprague-Dawley; s.o. = sans objet; ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; TCA = temps de céphaline activée; TK = toxicocinétique.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTYGACIL

Tigécycline

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou à recevoir **TYGACIL** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TYGACIL** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on TYGACIL?

TYGACIL est un antibiotique. Il est utilisé pour traiter les infections bactériennes graves suivantes chez les adultes :

- infections de la peau;
- infections dans l'abdomen;
- pneumonie extra-hospitalière (infections pulmonaires contractée ailleurs qu'à l'hôpital ou que dans d'autres établissements de santé).

Les agents antibactériens tels que **TYGACIL** traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, vous devez prendre **TYGACIL** tel qu'il vous a été prescrit. L'utilisation abusive ou excessive de **TYGACIL** peut provoquer le développement de bactéries qui ne seront pas détruites par **TYGACIL** (résistance). Cela signifie que **TYGACIL** pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir.

Comment TYGACIL agit-il?

TYGACIL est un antibiotique de la classe des tétracyclines. Il agit en contribuant à arrêter la croissance de bactéries qui causent votre infection.

Quels sont les ingrédients de TYGACIL?

Ingrédient médicinal : tigécycline

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, lactose monohydraté

TYGACIL se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

TYGACIL se présente sous forme de poudre qui est mélangée avec un liquide spécifique et injectée lentement dans une veine.

TYGACIL est offert en fiole de verre unidose de 5 mL.

Chaque fiole de **TYGACIL** contient 50 mg de poudre de tigécycline.

N'utilisez pas TYGACIL dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la tigécycline;

- vous êtes allergique à tout autre ingrédient de **TYGACIL** (*voir Quels sont les ingrédients de TYGACIL?*);
- vous êtes allergique à d'autres antibiotiques de la classe des tétracyclines tels que la doxycycline, la minocycline et la tétracycline.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir TYGACIL, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez d'autres infections;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous êtes enceinte ou vous avez l'intention de le devenir. **TYGACIL** peut nuire au fœtus;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si **TYGACIL** passe dans le lait maternel. Ce médicament pourrait tacher de façon permanente les dents de votre bébé.

Enfants

TYGACIL peut être administré aux patients de 18 ans ou plus. On n'a pas d'expérience sur l'emploi de **TYGACIL** chez des enfants de moins de 18 ans. **TYGACIL** peut causer une perte d'émail et un changement de couleur des dents en formation.

Autres mises en garde :

Lorsque vous prenez **TYGACIL** :

- Si vous ressentez des palpitations (accélération des battements cardiaques) ou si vous vous évanouissez (perdez connaissance), communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner des machines. **TYGACIL** peut causer des effets secondaires, comme des étourdissements.
- Suivez à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Si votre état ne s'améliore pas au bout de quelques jours ou s'il s'aggrave, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- **TYGACIL** peut rendre votre peau plus sensible au soleil. Pour protéger votre peau contre les coups de soleil, vous devez :
 - porter des vêtements qui protègent du soleil et des lunettes de soleil;
 - limiter votre exposition au soleil, surtout entre 11 h et 16 h;
 - utiliser un écran solaire;
 - éviter les lits de bronzage.
- **TYGACIL** peut entraîner un trouble caractérisé par une élévation de la pression dans le crâne (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne). Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants, veuillez communiquer immédiatement avec votre professionnel de la santé :
 - mal de tête intense;
 - bourdonnement d'oreille (acouphène);
 - étourdissements graves;
 - modifications de la vision;
 - nausées intenses.

- Si vous avez une diarrhée grave durant votre traitement par **TYGACIL** ou dans les deux mois suivant ce traitement, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé (*voir* Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TYGACIL? *ci-dessous*).
- Ne prenez aucun médicament pour traiter votre diarrhée avant d'en avoir d'abord parlé à votre médecin.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de subir des analyses de sang avant et pendant votre traitement par **TYGACIL**.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TYGACIL :

- anticoagulants (agents qui éclaircissent le sang), tels que la warfarine;
- pilule anticonceptionnelle (contraceptive). Demandez à votre médecin si vous avez besoin d'une autre méthode de contraception pendant votre traitement avec **TYGACIL**;
- médicaments qui affaiblissent le système immunitaire, comme le tacrolimus et la cyclosporine, car la concentration de ces médicaments dans votre organisme pourrait être augmentée par l'administration de **TYGACIL**. Si vous prenez du tacrolimus ou de la cyclosporine, dites-le à votre professionnel de la santé, qui fera vérifier la concentration de ce médicament dans votre sang avant, pendant et après votre traitement par **TYGACIL**. Votre dose de tacrolimus ou de cyclosporine pourrait être ajustée pendant votre traitement par **TYGACIL**.

Comment TYGACIL s'administre-t-il?

- Votre professionnel de la santé vous administrera **TYGACIL** par perfusion intraveineuse (administration au goutte-à-goutte par une aiguille dans une grosse veine) sur une période de 30 à 60 minutes.

Dose habituelle :

Chez l'adulte, la dose habituelle de **TYGACIL** est de 100 mg pour commencer, puis de 50 mg toutes les 12 heures.

La durée du traitement dépend du type d'infection et de la façon dont votre corps répond à **TYGACIL**.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de TYGACIL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous pensez que vous pourriez avoir sauté une dose, dites-le immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TYGACIL?

Lorsque vous prenez ou recevez TYGACIL, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée
- Douleurs abdominales
- Étourdissements
- Éruptions cutanées
- Démangeaisons
- Maux de tête
- Malaises abdominaux

Si vous avez une diarrhée grave (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominale, il se peut que vous souffriez d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin). Si cela vous arrive, cessez de prendre **TYGACIL** et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Réaction au point d'injection (douleur, rougeur, inflammation)		√	
Irritation d'une veine causée par l'injection (comprenant douleur, inflammation, enflure et coagulation)		√	
Fièvre		√	
Frissons		√	
Douleur thoracique		√	
Diminution du nombre de plaquettes (cellules sanguines qui favorisent la coagulation du sang) <ul style="list-style-type: none">• Ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels• Petits points rouges sur la peau		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Jaunisse (urine foncée, jaunissement de la peau ou des yeux)			√
Inflammation du pancréas (douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen, souvent accompagnée de nausées et de vomissements)			√
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson) : symptômes qui ressemblent aux symptômes de la grippe (fièvre, maux de tête, toux, courbatures, etc.) suivis de la formation de coques ou de desquamation (peau qui pèle)			√
Réactions allergiques (p. ex., éruption cutanée, difficulté à respirer, serrement à la poitrine, ou enflure des lèvres, de la langue ou de la gorge, etc.)			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Votre professionnel de la santé conservera le produit dans les conditions appropriées.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur TYGACIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.pfizer.ca>, ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 25 août 2021