

LPD Title : Tigecyclin

LPD Date: Feb 10, 2015

Country: Vietnam

Reference CDS : version 24

Reference CDS Date :Apr 03, 2014

Reference USPI date: Dec 17, 2014

TYGACIL®



Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

Hãy thông báo cho bác sĩ biết nếu xảy ra bất kỳ tác dụng không mong muốn nào.

Hãy tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM

TYGACIL

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Thành phần có hoạt tính:

Tigecyclin.

Thành phần định lượng:

Tygecyclin công thức chứa lactose

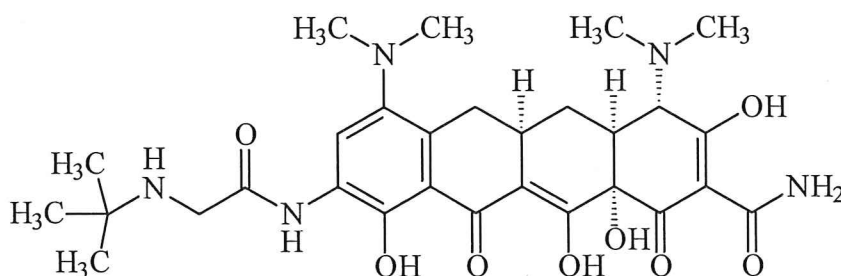
Tigecyclin dùng đường tiêm dưới dạng liều đơn, 5 mL, lọ thủy tinh typ 1 chứa 50 mg bột đông khô để tiêm truyền.

Mỗi lọ chứa 100 mg lactose monohydrat. pH được điều chỉnh bằng acid hydrochloric, và natri hydroxyd nếu cần.

Tên hóa học

(4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(tert-butylamino)acetamido]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide

Cấu trúc



Công thức phân tử

$C_{29}H_{39}N_5O_8$

Khối lượng phân tử

585,65

Đặc tính vật lý:

Tigecyclin ở dạng bột hoặc bánh đông khô màu cam.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô vô khuẩn pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

Tigecyclin được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau đây gây ra bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm ở bệnh nhân 18 tuổi trở lên (chỉ dùng cho các trường hợp bệnh nhân nặng và đã có bằng chứng rõ ràng hoặc khả năng cao là gây ra bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm):

- Các nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng (Complicated Skin and Skin Structure Infections – cSSSI):

Các nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng gây ra bởi *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (các chủng nhạy cảm với vancomycin), *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng nhạy cảm và cả các chủng đã kháng methicillin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* grp. (bao gồm *S. anginosus*, *S. intermedius*, và *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, và *Bacteroides fragilis*.

- Các nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (Complicated Intra-abdominal Infections – cIAI)

Các nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng gây ra bởi *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (các chủng nhạy cảm với vancomycin), *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng nhạy cảm và cả các chủng đã kháng methicillin), *Streptococcus anginosus* grp. (bao gồm *S. anginosus*, *S. intermedius*, và *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, và *Peptostreptococcus micros*.

- Viêm phổi mắc phải cộng đồng (Community-acquired Pneumonia – CAP)

Viêm phổi mắc phải cộng đồng do *Streptococcus pneumoniae* (các chủng nhạy cảm với penicillin), kể cả trường hợp có nhiễm khuẩn máu, *Haemophilus influenzae* (chủng không sinh beta-lactamase) và *Legionella pneumophila*

- Giới hạn chỉ định:

Tigecyclin không được chỉ định cho trường hợp nhiễm khuẩn bàn chân trong đái tháo đường. Một thử nghiệm lâm sàng đã không chứng minh được tính “không kém hiệu quả hơn” của tigecyclin so với nhóm chứng trong điều trị nhiễm khuẩn bàn chân trong đái tháo đường.

Tigecyclin không được chỉ định cho viêm phổi mắc phải tại bệnh viện hoặc viêm phổi liên quan đến thở máy. Trong một nghiên cứu so sánh trên đối tượng bệnh nhân này, đã có báo cáo về việc tỷ lệ tử vong cao hơn và giảm hiệu quả ở các bệnh nhân trong nhóm sử dụng tigecyclin (xem mục 4.4).

Để giảm thiểu sự phát triển của các chủng vi khuẩn kháng thuốc và giữ được hiệu quả của tigecyclin và các thuốc kháng sinh khác, tigecyclin chỉ nên được dùng để điều trị hoặc dự phòng các trường hợp nhiễm khuẩn khi đã có bằng chứng rõ ràng hoặc khả năng cao là gây bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm.

Khi có kết quả cấy và kháng sinh đồ, nên cân nhắc lựa chọn hoặc điều chỉnh kháng sinh. Nếu không có các bằng chứng này, dữ liệu dịch tễ học địa phương và kháng sinh đồ có thể góp phần giúp lựa chọn theo kinh nghiệm phác đồ điều trị.

Cần lấy các mẫu xét nghiệm thích hợp để phân lập và xác định chủng gây bệnh và để đánh giá độ nhạy cảm của chủng gây bệnh với tigecyclin. Tigecyclin có thể được dùng như đơn trị liệu theo kinh nghiệm trước khi có kết quả của các xét nghiệm này.

4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng

Theo khuyến cáo, liều ban đầu của tigecyclin là 100 mg, sau đó cứ cách 12 giờ dùng 50 mg. Nên truyền tĩnh mạch tigecyclin trong vòng 30 đến 60 phút cách 12 giờ một lần.

Thời gian điều trị bằng tigecyclin trong nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng hoặc nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng khuyến cáo là 5 đến 14 ngày. Thời gian điều trị bằng tigecyclin trong viêm phổi mắc phải cộng đồng khuyến cáo là 7 đến 14 ngày. Thời gian điều trị tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ, vị trí nhiễm khuẩn và tiến triển lâm sàng và vi sinh của bệnh nhân.

Sử dụng trên bệnh nhân suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân đang thẩm phân máu (xem mục 5.2).

Sử dụng trên bệnh nhân suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (Child Pugh A và Child Pugh B). Trên cơ sở các thông số dược động học trên bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C), liều của tigecyclin nên được chỉnh đến 100 mg, tiếp theo cứ cách 12 giờ dùng 25 mg. Cần thận trọng và theo dõi đáp ứng điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C) (xem mục 5.2)

Sử dụng trên trẻ em

Thử nghiệm lâm sàng nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của tigecyclin khi sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được tiến hành. Do đó không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi trừ khi không có thuốc kháng khuẩn thay thế nào sẵn

có (xem mục 4.4). Trong trường hợp này, liều lượng sau đây được khuyến cáo (xem mục 5.2):

Bệnh nhân nhi từ 8 đến 11 tuổi nên dùng tigecyclin liều 1,2 mg/kg mỗi 12 giờ qua đường tĩnh mạch và liều tối đa là 50 mg tigecyclin mỗi 12 giờ.

Bệnh nhân nhi từ 12 đến 17 tuổi nên dùng 50 mg tigecyclin mỗi 12 giờ.

Liều tigecyclin đề xuất dành cho bệnh nhân nhi nêu trên được tính toán dựa vào nồng độ thuốc trong máu quan sát thấy trong những thử nghiệm dược động học có bao gồm một số lượng nhỏ bệnh nhân nhi.

Sử dụng trên người già

Trong một phân tích gộp trên 3900 đối tượng đã sử dụng tigecyclin trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 và 4, có 1026 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, trong đó có 419 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt tổng thể nào ngoài dự kiến về tính an toàn trên các đối tượng này so với những bệnh nhân trẻ hơn. Không cần hiệu chỉnh liều khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi.

Chủng tộc và giới tính

Không cần thiết hiệu chỉnh liều trên cơ sở chủng tộc và giới tính (xem mục 5.2)

Đường dùng

Truyền tĩnh mạch.

4.3. Chống chỉ định

Không sử dụng cho bệnh nhân mẫn cảm với tigecyclin.

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Tỷ lệ tử vong do các nguyên nhân khác nhau

Trong các thử nghiệm lâm sàng pha 3 và pha 4, ở các đối tượng dùng tigecyclin đã được quan sát thấy có sự tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân so với nhóm đối chứng. Trong một phân tích gộp 13 thử nghiệm lâm sàng pha 3 và pha 4 bao gồm cả nhóm chứng, tỷ lệ tử vong là 4% (150/3788) trên các đối tượng dùng tigecyclin và 3% (110/3646) trên các đối tượng dùng thuốc đối chứng. Trong một phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng này, dựa trên mô hình ảnh hưởng ngẫu nhiên theo gia trọng các thử nghiệm, sự khác biệt về nguy cơ đã được hiệu chỉnh trên tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giữa nhóm đối tượng dùng tigecyclin và nhóm dùng thuốc đối chứng là 0,6% (khoảng tin cậy 95%: từ 0,1% đến 1,2%). Một phân tích gộp trên tất cả các thử nghiệm lâm sàng tiến hành cho các chỉ định nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng, nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng và viêm phổi mắc phải cộng đồng, bao gồm các nghiên cứu sau khi sản phẩm đã ra thị trường cho thấy tỷ lệ tử vong đã được hiệu chỉnh là 2,5% (66/2640) ở nhóm dùng tigecyclin so với 1,8% (48/2628) ở nhóm dùng thuốc đối chứng. Sự khác biệt về nguy cơ tăng tỷ lệ tử vong đã được hiệu chỉnh theo gia trọng các thử nghiệm là 0,6% (khoảng tin cậy 95%: từ 0,0% đến 1,2%).

Nguyên nhân của sự khác biệt tỷ lệ tử vong này vẫn chưa được xác định. Thông thường, nguyên nhân gây tử vong là do tình trạng nhiễm khuẩn trở nên nặng hơn, biến chứng của nhiễm khuẩn hoặc các bệnh mắc kèm khác. Tigecyclin nên được sử dụng trong các trường hợp khi không có liệu pháp thay thế (xem mục 4.1, 4.4 – phần Tỷ lệ tử vong dao động và tỷ lệ chữa khỏi thấp hơn trong viêm phổi mắc phải tại bệnh viện và 4.8).

Tỷ lệ tử vong dao động và tỷ lệ chữa khỏi thấp hơn trong viêm phổi mắc phải tại bệnh viện

Một nghiên cứu trên các bệnh nhân viêm phổi mắc phải tại bệnh viện, bao gồm bệnh nhân viêm phổi liên quan đến thở máy, không xác nhận được hiệu quả của tigecyclin. Trong nghiên cứu này, các đối tượng được chia ngẫu nhiên dùng tigecyclin (khởi điểm 100 mg, sau đó 50 mg mỗi 12 giờ) hoặc thuốc đối chứng. Ngoài ra, đối tượng được phép nhận các biện pháp điều trị hỗ trợ đặc hiệu. Ở phân nhóm nhỏ đối tượng viêm phổi liên quan đến thở máy (ventilator-associated pneumonia - VAP) dùng tigecyclin có tỷ lệ khỏi bệnh thấp hơn (47,9% so với 70,1% cho nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng) so với nhóm đối chứng.

Trong nghiên cứu này, tăng tỷ lệ tử vong được ghi nhận ở nhóm đối tượng mắc viêm phổi liên quan đến thở máy dùng tigecyclin (25/131 [19,1%] so với 15/122 [12,3%] ở nhóm đối chứng (xem mục 4.8). Đặc biệt các đối tượng mắc bệnh viêm phổi liên quan đến thở máy và nhiễm khuẩn huyết tại thời điểm ban đầu dùng tigecyclin có tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm chứng (9/18 [50,0%] so với 1/13 [7,7%])

Sốc phản vệ / phản ứng dạng phản vệ

Sốc phản vệ / phản ứng dạng phản vệ đã được báo cáo với hầu hết các thuốc kháng khuẩn, bao gồm cả tigecyclin, và có thể đe dọa tính mạng.

Tigecyclin có cấu trúc tương tự với các kháng sinh nhóm tetracyclin. Do đó nên thận trọng khi dùng tigecyclin cho bệnh nhân mẫn cảm với các kháng sinh nhóm tetracyclin.

Ảnh hưởng trên gan

Tăng tổng nồng độ bilirubin, tăng thời gian prothrombin và transaminase đã được nhận thấy ở bệnh nhân điều trị bằng tigecyclin. Các trường hợp riêng lẻ bệnh nhân có rối loạn chức năng gan đáng kể và suy gan cũng đã được ghi nhận trên bệnh nhân được điều trị bằng tigecyclin. Một số bệnh nhân trong số đó cũng được đồng thời dùng một số thuốc khác. Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường nên được theo dõi tìm bằng chứng của việc giảm chức năng gan và đánh giá lợi ích/nguy cơ của việc tiếp tục điều trị với tigecyclin. Các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra sau khi đã ngừng thuốc.

Viêm tụy

Đã xuất hiện các trường hợp viêm tụy cấp, có thể dẫn đến tử vong, có liên quan đến việc dùng tigecyclin để điều trị (xem mục 4.8). Chẩn đoán viêm tụy cấp nên được xem xét trên các bệnh nhân dùng tigecyclin có các triệu chứng, dấu hiệu trên lâm sàng hoặc có các kết quả xét nghiệm bất thường gợi ý đến viêm tụy cấp. Đã có các trường hợp được thông báo trên các bệnh nhân không mang các yếu tố nguy cơ gây viêm tụy cấp. Các triệu chứng của bệnh nhân thường được cải thiện sau khi ngừng dùng tigecyclin.

Nên xem xét ngừng điều trị bằng tigecyclin trong các bệnh nhân nghi ngờ có viêm tụy tiến triển (xem mục 4.8)

Sử dụng trong thời kỳ mang thai

Phụ nữ có thai khi dùng tigecyclin có thể gây hại cho thai nhi. Nếu bệnh nhân có thai trong thời gian dùng tigecyclin, bệnh nhân cần được thông báo về các nguy cơ có thể xảy đến với thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy tigecyclin đi qua được hàng rào nhau thai và xuất hiện trong các mô của thai nhi. Giảm trọng lượng thai ở chuột cống và thỏ (liên quan đến việc làm chậm sự xương hóa) và sảy thai trên thỏ đã được ghi nhận khi sử dụng tigecyclin (xem mục 4.6)

Phát triển răng

Sử dụng tigecyclin trong thời kỳ phát triển răng (nửa sau của thai kỳ, trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 8 tuổi) có thể gây đổi màu răng vĩnh viễn (vàng xám – nâu). Kết quả của các nghiên cứu trên chuột với tigecyclin đã cho thấy có sự đổi màu xương. Tigecyclin không nên được dùng trong thời kỳ phát triển răng trừ khi các thuốc khác nhiều khả năng sẽ không có hiệu quả hoặc đều có chống chỉ định.

Viêm đại tràng giả mạc

Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo gần như với tất cả các thuốc kháng sinh và có thể dao động từ mức độ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, những bệnh nhân có dấu hiệu tiêu chảy sau khi dùng bất cứ kháng sinh nào cũng cần được xem xét chẩn đoán bệnh này.

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile*

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhea – CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết các thuốc kháng sinh, bao gồm tigecyclin, và độ nghiêm trọng có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm ruột kết dẫn đến tử vong. Điều trị bằng các thuốc kháng sinh sẽ làm thay đổi quần thể vi sinh tự nhiên của ruột dẫn tới sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

Clostridium difficile sinh ra độc tố A và B góp phần làm phát triển CDAD. Các chủng *C. difficile* sinh nhiều độc tố là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì các nhiễm khuẩn này có thể khó chữa khi dùng các liệu pháp kháng sinh và có thể cần phải cắt bỏ ruột kết. Cần phải nghĩ đến bệnh CDAD ở tất cả các bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy sau khi dùng các thuốc kháng sinh. Cần ghi bệnh án cẩn thận vì đã có báo cáo CDAD xảy ra trong hơn 2 tháng sau điều trị bằng kháng sinh.

Nếu nghi ngờ hoặc đã chắc chắn bệnh nhân mắc CDAD, có thể cần ngừng các liệu pháp kháng sinh đang sử dụng nếu không nhắm đến diệt *C. difficile*. Các biện pháp kiểm soát nước và chất điện giải, bổ sung protein, điều trị với một kháng sinh có hiệu quả đối với *C. difficile*, và cân nhắc can thiệp ngoại khoa nên được tiến hành căn cứ theo tình trạng lâm sàng.

Bệnh nhân thủng ruột

Cần thận trọng khi sử dụng đơn trị liệu tigecyclin cho các bệnh nhân có nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI) thứ phát sau thủng ruột trên lâm sàng. Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 trên cIAI (n=2775), có 140/1382 đối tượng bị thủng ruột được điều trị

bằng tigecyclin và 142/1393 đối tượng bị thủng ruột ở nhóm đối chứng. Trong số này, sốc nhiễm khuẩn xảy ra ở 8/140 đối tượng sử dụng tigecyclin và 8/142 đối tượng dùng thuốc đối chứng. Chưa thiết lập được mối tương quan giữa kết quả này với phác đồ điều trị.

Các tác động của nhóm Tetracyclin

Tigecyclin có cấu trúc tương tự các kháng sinh nhóm tetracyclin và có thể có các tác dụng không mong muốn tương tự. Các tác dụng không mong muốn có thể bao gồm : nhạy cảm với ánh sáng, giả u não, tác dụng chống đông hóa (điều này dẫn đến làm tăng urê máu (BUN), tăng nitơ máu, nhiễm toan chuyển hóa và tăng phosphat máu). Cũng như các tetracyclin, viêm tụy đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng tigecyclin (xem mục 4.4 – phần Viêm tụy cấp)

Bội nhiễm

Cũng như các thuốc kháng sinh khác, sử dụng thuốc này có thể làm tăng sinh một số chủng vi sinh vật không nhạy cảm, bao gồm cả nấm. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị. Nếu xuất hiện bội nhiễm, phải dùng các biện pháp thích hợp.

Sự phát triển của các chủng vi khuẩn kháng thuốc

Kê đơn tigecyclin khi không có bằng chứng hoặc khả năng cao là có nhiễm khuẩn sẽ không có lợi cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển các chủng vi khuẩn kháng thuốc.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Trong một nghiên cứu về tương tác thuốc trên người khỏe mạnh được dùng đồng thời tigecyclin (liều khởi điểm 100 mg, tiếp theo 50 mg mỗi 12 giờ) và digoxin (liều khởi điểm 0,5 mg, tiếp theo 0,25 mg mỗi 24 giờ), tigecyclin làm giảm nhẹ C_{max} của digoxin 13%, nhưng không ảnh hưởng đến diện tích dưới đường cong (AUC) hoặc độ thanh thải của digoxin. Sự thay đổi nhỏ giá trị C_{max} này không ảnh hưởng đến tác dụng dược lực ở trạng thái ổn định của digoxin đánh giá trên sự thay đổi điện tâm đồ. Hơn nữa, digoxin không làm ảnh hưởng đến các thông số dược động học của tigecyclin. Do đó, không cần điều chỉnh liều khi dùng tigecyclin cùng với digoxin.

Ở người khỏe mạnh dùng đồng thời tigecyclin (liều khởi điểm 100 mg, tiếp theo 50 mg mỗi 12 giờ) và warfarin (liều đơn 25 mg) làm giảm độ thanh thải của R-warfarin và S-warfarin tương ứng là 40% và 23% và làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) tương ứng là 68% và 29%. Tigecyclin không làm thay đổi đáng kể tác dụng của warfarin trên chỉ số INR. Thêm vào đó, warfarin không ảnh hưởng đến các thông số dược động học của tigecyclin. Tuy nhiên, nên theo dõi thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm đông máu thích hợp khác khi dùng đồng thời tigecyclin và warfarin.

Các nghiên cứu *in vitro* trên microsom gan người cho thấy tigecyclin không ức chế chuyển hóa thuốc qua trung gian 6 cytochrom CYP450 sau : 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4. Do đó, tigecyclin không làm thay đổi chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi các enzyme này. Hơn nữa, do tigecyclin không phải là chất bị chuyển hóa mạnh nên độ thanh thải của tigecyclin không bị ảnh hưởng bởi các thuốc ức chế hay cảm ứng hoạt tính của các CYP450 này.

Nghiên cứu *in vitro* sử dụng tế bào Caco-2 cho thấy tigecyclin không ức chế sự đào thải digoxin, điều này gợi ý rằng tigecyclin không phải là một chất ức chế P-glycoprotein (P-gp). Thông tin nghiên cứu *in vitro* này phù hợp với việc tigecyclin không ảnh hưởng đến độ thanh thải của digoxin ghi nhận được trong nghiên cứu *in vivo* về tương tác thuốc được mô tả ở trên.

Tigecyclin là một cơ chất của P-gp dựa vào kết quả của một nghiên cứu *in vitro* sử dụng một dòng tế bào biểu hiện quá mức P-gp. Vai trò có thể có của sự vận chuyển qua trung gian P-gp đến sự phân bố tigecyclin *in vivo* chưa được biết. Sử dụng đồng thời với chất ức chế P-gp (ví dụ: ketoconazol hoặc cyclosporin) hoặc chất gây cảm ứng P-gp (ví dụ: rifampicin) có thể ảnh hưởng tới dược động học của tigecyclin.

Sử dụng đồng thời các kháng sinh và thuốc tránh thai đường uống có thể làm giảm tác dụng của các thuốc tránh thai.

Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm và các xét nghiệm chẩn đoán khác

Không có thông báo về tương tác giữa thuốc và kết quả xét nghiệm

4.6. Sử dụng cho phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Phụ nữ có thai

Phụ nữ có thai khi dùng tigecyclin có thể gây hại cho thai nhi. Nếu bệnh nhân có thai trong thời gian dùng tigecyclin, bệnh nhân cần được thông báo về các nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy tigecyclin đi qua được hàng rào nhau thai và xuất hiện trong các mô của thai nhi. Giảm trọng lượng thai ở chuột cống và thỏ (liên quan đến việc làm chậm sự xương hóa) và sảy thai trên thỏ đã được ghi nhận khi sử dụng tigecyclin.

Tigecyclin không gây quái thai trên chuột cống hoặc thỏ. Trong các nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng, tigecyclin gắn đồng vị ^{14}C qua được hàng rào nhau thai và được tìm thấy trong các mô của thai nhi bao gồm cả trong các cấu trúc xương. Sử dụng tigecyclin có liên quan đến việc làm giảm nhẹ trọng lượng thai và làm tăng nguy cơ bất thường nhỏ ở xương (làm chậm quá trình xương hóa) xuất hiện tương ứng ở liều gấp 4,7 lần và 1,1 lần liều dùng hàng ngày trên người tính tương ứng theo AUC trên chuột cống và thỏ. Sự tăng nguy cơ mất trọng lượng thai được quan sát thấy ở liều gấp 1,1 lần liều dùng trên người tính theo AUC trên thỏ, ở liều gây độc tính tối thiểu trên mẹ.

Không có các nghiên cứu thích hợp và được kiểm soát tốt về tigecyclin trên phụ nữ có thai. Chỉ nên dùng tigecyclin trong thời kỳ mang thai nếu hiệu quả mang lại lớn hơn nguy cơ gây hại cho thai nhi.

Tigecyclin chưa được nghiên cứu để sử dụng trong thời gian chuyển dạ và sinh.

Thời kỳ cho con bú

Các kết quả nghiên cứu trên động vật sử dụng tigecyclin gắn ^{14}C cho thấy tigecyclin được bài tiết dễ dàng qua sữa ở chuột cống cho con bú. Có rất ít hoặc không có sự phơi nhiễm của chuột bú mẹ với tigecyclin do sinh khả dụng đường uống của tigecyclin thấp.

Chưa rõ trên người thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do nhiều thuốc có khả năng bài tiết qua sữa mẹ, nên cần thận trọng khi sử dụng tigecyclin cho phụ nữ cho con bú (xem mục 4.4).

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Tigecyclin có thể gây chóng mặt (xem mục 4.8), điều này có thể gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và/ hoặc vận hành máy móc

4.8. Tác dụng không mong muốn

Tần suất của các phản ứng phụ được trình bày theo hệ thống phân loại tần suất CIOMS:

Rất thường gặp:	≥10%
Thường gặp:	≥1% và <10%
Ít gặp:	≥ 0,1% và <1%
Hiếm gặp:	≥ 0,01% và <0,1%
Rất hiếm gặp:	< 0,01%

Các phản ứng phụ dưới đây đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng tigecyclin :

Hệ cơ quan	Phản ứng không mong muốn
Các rối loạn trên máu và hệ bạch huyết	
Thường gặp	Kéo dài thời gian hoạt hóa bán phần phức hợp thromboplastin (aPTT), kéo dài thời gian prothrombin (PT), giảm tiểu cầu
Ít gặp	Tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR)
Các rối loạn hệ miễn dịch	
Tần suất không xác định	Phản ứng sốc / Sốc phản vệ
Các rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Tăng bilirubin máu, tăng urê máu (BUN), hạ protein máu, hạ đường huyết
Các rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt
Các rối loạn trên tim mạch	
Thường gặp	Viêm tĩnh mạch
Ít gặp	Viêm tắc tĩnh mạch
Các rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Thường gặp	Viêm phổi
Các rối loạn đường tiêu hóa	
Rất thường gặp	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy
Thường gặp	Chán ăn, đau bụng, khó tiêu
Ít gặp	Viêm tụy cấp
Các rối loạn hệ gan mật	
Thường gặp	Tăng aspartat aminotransferase (AST) và alanin aminotransferase (ALT) huyết thanh *
Ít gặp	Vàng da

Tần suất không xác định	Tắc mật gan
*Các bất thường về AST và ALT trên bệnh nhân sử dụng tigecyclin thường gặp ở giai đoạn sau điều trị hơn so với nhóm dùng thuốc đối chứng, với các thuốc này các bất thường thường gặp trong giai đoạn điều trị	
Các rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Ngứa, ban đỏ
Tần suất không xác định	Phản ứng da nặng, bao gồm cả hội chứng Stevens-Johnson
Các rối loạn chung và phản ứng xảy ra tại vị trí đưa thuốc	
Thường gặp	Đau đầu, chậm lành vết thương, phản ứng tại chỗ tiêm.
Ít gặp	Viêm tại chỗ tiêm, đau tại vị trí tiêm, phù tại nơi tiêm, viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm
Các xét nghiệm	
Thường gặp	Tăng amylase huyết thanh

Trong một phân tích gộp tất cả 13 thử nghiệm lâm sàng pha 3 và 4, bao gồm cả nhóm đối chứng, tỷ lệ tử vong trên nhóm đối tượng dùng tigecyclin là 4% (150/3788) và trên nhóm đối tượng dùng thuốc đối chứng là 3% (110/3646). Trong phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng này, sự khác biệt về nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân là 0,9% (khoảng tin cậy 95% : từ 0,1% đến 1,8%) giữa nhóm đối tượng dùng tigecyclin và nhóm đối tượng dùng thuốc đối chứng. Trong phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng này, dựa trên mô hình tác động ngẫu nhiên theo gia trọng các thử nghiệm, sự khác nhau về nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân được hiệu chỉnh là 0,6% (khoảng tin cậy 95% : từ 0,1% đến 1,2%) giữa nhóm bệnh nhân dùng tigecyclin và nhóm đối tượng dùng thuốc đối chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa tigecyclin và thuốc đối chứng được quan sát thấy trong từng loại nhiễm khuẩn (xem bảng 1). Nguyên nhân của sự mất cân bằng này vẫn chưa được xác định. Nhìn chung, tử vong là do tình trạng nhiễm khuẩn xấu đi, hoặc biến chứng của nhiễm khuẩn hoặc do các bệnh khác kèm theo.

Bảng 1: Đối tượng nghiên cứu với kết quả tử vong do các loại nhiễm khuẩn

Loại nhiễm khuẩn	-Tigecyclin -		-Đối chứng -		Sự khác biệt về nguy cơ*
	n / N	%	n / N	%	% (95% CI)
cSSSI	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5; 1,9)
cIAI	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0,8 (-0,4; 2,1)
CAP	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3; 2,7)
HAP	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,6; 6,4)
Non-VAP ^a	41/336	12,2	42/345	12,2	0,0 (-5,1; 5,2)
VAP ^a	25/131	19,1	15/122	12,3	6,8 (-2,9; 16,2)
RP	11/128	8,6	2/43	4,7	3,9 (-9,1; 11,6)
DFI	7/553	1,3	3/508	0,6	0,7 (-0,8; 2,2)

Tỷ lệ chung không hiệu chỉnh	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,9 (0,1; 1,8)
Tỷ lệ chung không hiệu chỉnh	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,6 (0,1; 1,2)**

CAP = Viêm phổi mắc phải cộng đồng; cIAI = Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng; cSSSI = Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng; HAP = Viêm phổi mắc phải ở bệnh viện; VAP = Viêm phổi liên quan đến thở máy; RP = vi khuẩn kháng thuốc; DFI = Nhiễm khuẩn bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường.

* Sự khác biệt giữa tỷ lệ phần trăm đối tượng tử vong do tigecyclin và nhóm dùng thuốc đối chứng

Giá trị CIs 95% được tính theo phương pháp cho điểm của Wilson

** Ước tính tỷ lệ chung có hiệu chỉnh của sự khác biệt nguy cơ và khoảng tin cậy 95% của giá trị này (mô hình ảnh hưởng ngẫu nhiên có gia trọng thử nghiệm)

^a Dưới phân nhóm nhỏ bệnh nhân viêm phổi mắc phải ở bệnh viện (HAP)

Chú thích : Các thử nghiệm lâm sàng bao gồm 300, 305, 900 (cSSSI), 301, 306, 315, 316, 400 (cIAI), 308 và 313 (CAP), 311 (HAP), 307 [Nghiên cứu trên vi khuẩn Gram (+) kháng thuốc ở đối tượng nhiễm MRSA hoặc cầu khuẩn ruột kháng Vancomycin (VRE)] và nghiên cứu 319 (nhiễm khuẩn bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường có kèm theo hoặc không kèm theo viêm tủy xương)

Các tác dụng phụ thường gặp nhất trên đối tượng điều trị bằng tigecyclin là buồn nôn 29,9% (19,3% nhẹ; 9,2% trung bình; 1,4% nặng) và nôn 19,9% (12,1% nhẹ; 6,8% trung bình; 1,1% nặng). Nhìn chung, buồn nôn và nôn thường xuất hiện sớm (ngày thứ 1-2).

Ngừng dùng tigecyclin thường liên quan nhiều nhất đến buồn nôn (1,6%) và nôn (1,3%)

4.9. Quá liều

Chưa có các thông tin đặc biệt về điều trị quá liều tigecyclin. Truyền tĩnh mạch tigecyclin liều đơn 300 mg trong 60 phút trên người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nguy cơ buồn nôn và nôn. Các nghiên cứu về độc tính đường tĩnh mạch liều đơn tigecyclin tiến hành trên chuột ước tính liều gây chết (LD₅₀) là 124 mg/kg trên chuột đực và 98 mg/kg trên chuột cái. Trên chuột cống, liều LD₅₀ ước tính là 106 mg/kg trên cả chuột đực và chuột cái. Thảm phân máu không loại trừ được lượng đáng kể tigecyclin.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Thuốc kháng khuẩn. Kháng sinh nhóm Glycylcyclin. Mã ATC: J01AA12

Cơ chế tác dụng

Tigecyclin, một kháng sinh glycylcyclin, ức chế tổng hợp protein vi khuẩn bằng cách gắn vào tiểu phần 30S của ribosom và ức chế gắn amino-acyl tARN vào vị trí tiếp nhận A trên ribosom. Điều này ngăn việc gắn acid amin để kéo dài chuỗi peptid. Tigecyclin mang nhóm glycydamido gắn vào vị trí 9 của minocyclin. Nhóm thế này chưa từng có mặt trong bất cứ dẫn chất tetracyclin tự nhiên hay bán tổng hợp nào và mang một số đặc tính vi sinh học vượt trội hơn so với các dẫn chất tetracyclin đã từng được biết trước đây về tác dụng *in vitro* hoặc *in vivo*. Hơn nữa, tigecyclin có thể không bị ảnh hưởng

bởi hai cơ chế kháng tetracyclin chính của vi khuẩn là bảo vệ ribosom và bơm tống thuốc. Do đó, tigecyclin thể hiện hoạt tính *in vitro* và *in vivo* trên nhiều loại vi khuẩn gây bệnh khác nhau. Không thấy có kháng chéo giữa tigecyclin và các kháng sinh khác. Trên các nghiên cứu *in vitro*, không thấy có tác dụng đối kháng giữa tigecyclin và các kháng sinh thông thường khác. Nhìn chung, tigecyclin được coi là kháng sinh kim khuẩn. Ở nồng độ gấp 4 lần nồng độ ức chế tối thiểu (MIC), tigecyclin làm số lượng khuẩn lạc của *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* và *Escherichia coli* giảm 2 log. Tuy nhiên, tigecyclin cũng có tác dụng diệt khuẩn, làm giảm 3 log số lượng khuẩn lạc của *Neisseria gonorrhoeae*. Tigecyclin cũng cho thấy tác dụng diệt khuẩn trên một số chủng vi khuẩn đường hô hấp thường gặp như *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* và *Legionella pneumophila*.

Phương pháp kiểm tra độ nhạy cảm của vi khuẩn

Kỹ thuật pha loãng

Các phương pháp định lượng đã được sử dụng để xác định nồng độ ức chế vi khuẩn tối thiểu (MIC). Các giá trị MIC này được sử dụng để đánh giá mức độ nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh. Giá trị MIC được xác định theo một quy trình chuẩn trên cơ sở các phương pháp pha loãng (môi trường lỏng, môi trường thạch hoặc vi pha loãng) hoặc phương pháp tương đương sử dụng số lượng vi khuẩn đã được chuẩn hóa và các nồng độ khác nhau của tigecyclin. Với phương pháp pha loãng trong môi trường lỏng cho các vi khuẩn hiếu khí, giá trị MIC cần được xác định bằng môi trường lỏng mới pha (pha < 12 giờ). Giá trị MIC nên được đánh giá theo các tiêu chí được liệt kê trong bảng 2.

Kỹ thuật khuếch tán

Các phương pháp định lượng đo đường kính vòng vô khuẩn cũng cho phép đánh giá độ nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh. Quy trình được chuẩn hóa đòi hỏi sử dụng số lượng vi khuẩn đã được chuẩn hóa.

Quy trình này sử dụng các đĩa giấy chứa 15 µg tigecyclin để thử độ nhạy cảm của các vi sinh vật với tigecyclin. Biện giải kết quả bao gồm mối tương quan giữa đường kính vòng vô khuẩn với giá trị MIC của tigecyclin. Các báo cáo từ phòng xét nghiệm cung cấp kết quả các thử nghiệm trên đĩa đơn chuẩn với 15 µg tigecyclin nên được biện giải theo các tiêu chí trong bảng 2

Bảng 2. Biện giải kết quả thử độ nhạy cảm với tigecyclin

Chủng gây bệnh	Nồng độ ức chế tối thiểu (µg/mL)			Đĩa giấy khuếch tán (đường kính vòng vô khuẩn tính theo mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (bao gồm các chủng phân lập kháng methicillin)	≤0,5 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. không phải là <i>S. pneumoniae</i>	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,12 ^a	-	-	≥21	-	-

<i>Enterococcus faecalis</i> (chỉ các chủng phân lập nhạy cảm với vancomycin)	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 ^a	-	-	≥21	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,12 ^a	-	-	≥27	-	-
Vi khuẩn kỵ khí ^c	≤4	8	≥16	n/a	n/a	n/a

S=Nhạy Cảm; I = Trung Gian; R=Kháng Thuốc

^a Do chưa xuất hiện chủng vi khuẩn kháng thuốc nên chỉ có định nghĩa về “nhạy cảm”. Các chủng vi khuẩn phân lập có kết quả MIC gợi ý là “không nhạy cảm” sẽ được gửi về các phòng xét nghiệm tham chiếu để đánh giá thêm

^b Tigecyclin giảm tác dụng kháng khuẩn in vitro trên các chủng *Morganella* spp., *Proteus* spp. và *Providencia* spp.

^c Pha loãng trong môi trường thạch

Kết quả “nhạy cảm” chứng tỏ vi khuẩn gây bệnh bị ức chế bởi kháng sinh với các nồng độ đạt được trên bệnh nhân. Kết quả “trung gian” chứng tỏ kết quả này cần được cân nhắc kỹ lưỡng, nếu vi sinh vật không nhạy cảm hoàn toàn với các thuốc có thể thay thế và sẵn có tại bệnh viện, nên lặp lại xét nghiệm này. Mức độ này dựa trên khả năng ứng dụng trên lâm sàng tại những vị trí nhiễm khuẩn trong cơ thể mà kháng sinh có thể đạt được nồng độ cao hoặc trong trường hợp có thể sử dụng được liều cao kháng sinh. Mức độ này được kèm theo vùng đệm giúp làm giảm ảnh hưởng của các yếu tố kỹ thuật không kiểm soát được dẫn đến sự bất đồng trong biện giải kết quả. Kết quả “đề kháng” chứng tỏ vi sinh vật hoàn toàn không bị ức chế bởi kháng sinh với nồng độ kháng sinh có thể đạt được trên bệnh nhân. Trong trường hợp này nên lựa chọn kháng sinh khác.

Kiểm soát chất lượng

Như đối với các kỹ thuật xác định độ nhạy cảm khác, việc kiểm soát về mặt kỹ thuật cho quy trình chuẩn trong phòng xét nghiệm đòi hỏi phải sử dụng các chủng vi sinh vật đối chứng. Bột tigecyclin chuẩn cần cho giá trị MIC tương ứng trong bảng 3. Đối với kỹ thuật khuếch tán sử dụng đĩa giấy chứa 15 µg tigecyclin, các phòng xét nghiệm nên áp dụng các tiêu chí được ghi trong bảng 3 để thử các chủng vi sinh vật đối chứng.

Bảng 3. Khoảng kiểm soát chất lượng chấp nhận được sử dụng trong xác định độ nhạy cảm

Chủng vi khuẩn kiểm soát chất lượng	Nồng độ ức chế tối thiểu (µg/mL)	Đĩa giấy khuếch tán (đường kính vòng vô khuẩn tính theo mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Không áp dụng	20-25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,03-0,25	Không áp dụng
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,03-0,25	20-27
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,03-0,12	Không áp dụng
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	Không áp dụng	9-13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,016-0,12	23-29
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06-0,5	23-31
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 49226	Không áp dụng	30-40
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12-1	Không áp dụng
<i>Bacteroides thetaotaomicron</i> ATCC 29741	0,5-2	Không áp dụng
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 43055	0,06-0,5	Không áp dụng
<i>Clostridium difficile</i> ATCC 70057	0,12-1	Không áp dụng

ATCC = American Type Culture Collection

Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi theo vùng và thời gian đối với từng loài cụ thể, nên có các thông tin về tình hình kháng thuốc tại cơ sở, đặc biệt trong trường hợp điều trị các nhiễm khuẩn nặng. Thông tin dưới đây chỉ mang tính hướng dẫn tương đối về khả năng nhạy cảm của các vi sinh vật với tigecyclin

Các vi khuẩn nhạy cảm

Các vi khuẩn hiếu khí Gram (+):

Enterococcus avium

Enterococcus casseliflavus

*Enterococcus faecalis** (bao gồm các chủng nhạy cảm với vancomycin)

Enterococcus faecalis (bao gồm các chủng kháng vancomycin)

Enterococcus faecium (bao gồm các chủng nhạy cảm và kháng vancomycin)

Enterococcus gallinarum

Listeria monocytogenes

*Staphylococcus aureus** (bao gồm các chủng nhạy cảm và kháng methicillin, bao gồm các chủng phân lập có biểu hiện một số chất chỉ điểm phân tử và tính độc thường liên quan đến nhiễm MRSA mắc phải tại cộng đồng bao gồm yếu tố SCCmec type IV và gen pvl).

Staphylococcus epidermidis (bao gồm các chủng nhạy cảm và kháng methicillin)

Staphylococcus haemolyticus

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus anginosus** (bao gồm *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*)

*Streptococcus pyogenes**

*Streptococcus pneumoniae** (các chủng phân lập nhạy cảm với penicillin)

Streptococcus pneumoniae (các chủng phân lập kháng penicillin)

Viridans nhóm *streptococci*

Các vi khuẩn hiếu khí Gram (-):

Acinetobacter calcoaceticus/baumannii complex

Aeromonas hydrophila

*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli** (bao gồm các chủng sinh beta-lactamase phổ rộng)

*Haemophilus influenzae**

Haemophilus parainfluenzae

*Klebsiella oxytoca**

*Klebsiella pneumoniae** (bao gồm các chủng sinh beta-lactamase phổ rộng)

Klebsiella pneumoniae (bao gồm các chủng sinh AmpC)

*Legionella pneumophila**

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Pasteurella multocida

Salmonella enterica ser. Enteritidis

Salmonella enterica ser. Paratyphi

Salmonella enterica ser. Typhi

Salmonella enterica ser. Typhimurium

Serratia marcescens

Shigella boydii

Shigella dysenteriae

Shigella flexneri

Shigella sonnei

Stenotrophomonas maltophilia

Vi khuẩn kỵ khí:

*Bacteroides fragilis**

Bacteroides distasonis

Bacteroides ovatus

*Bacteroides thetaiotaomicron**

*Bacteroides uniformis**

*Bacteroides vulgatus**

Clostridium difficile

*Clostridium perfringens**

Peptostreptococcus spp.

*Peptostreptococcus micros**

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Vi khuẩn không điển hình:

*Chlamydia pneumoniae**

Mycobacterium abscessus

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

*Mycoplasma pneumoniae**

* Hiệu quả lâm sàng đã được chứng minh trên các chủng phân lập nhạy cảm trong các chỉ định lâm sàng đã được phê duyệt

Kháng thuốc

Các vi khuẩn hiếu khí Gram (-):

Pseudomonas aeruginosa

Vi khuẩn kỵ khí:

Không có các chủng tự nhiên có khả năng kháng tigecyclin

Kháng thuốc:

Không có kháng chéo giữa tigecyclin và các kháng sinh khác

Tigecyclin có thể không bị ảnh hưởng bởi 2 cơ chế kháng thuốc chính của nhóm tetracyclin bao gồm bảo vệ ribosom và bơm tống thuốc

Trong các nghiên cứu *in vitro*, không thấy có sự đối kháng giữa Tigecyclin với bất cứ nhóm kháng sinh thông thường nào

Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng về tính hiệu quả của tigecyclin

Các nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng (cSSSI)

Tigecyclin được đánh giá trên người lớn trong điều trị nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng (cSSSI) trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, dùng thuốc đối chiếu có hoạt tính, đa quốc gia và đa trung tâm. Các nghiên cứu này so sánh tigecyclin (liều tiêm truyền tĩnh mạch khởi điểm là 100 mg, tiếp theo 50 mg mỗi 12 giờ) với vancomycin (tiêm truyền tĩnh mạch 1 g mỗi 12 giờ)/aztreonam (tiêm truyền tĩnh mạch 2 g mỗi 12 giờ) trong vòng 5 đến 14 ngày. Đối tượng bị nhiễm khuẩn mô mềm sâu có biến chứng, bao gồm nhiễm khuẩn các vết thương và viêm mô tế bào (≥ 10 cm, đòi hỏi phải phẫu thuật/dẫn lưu hoặc có kèm theo các bệnh phức tạp khác, các ổ áp xe lớn, các vết loét bị nhiễm khuẩn và các vết bỏng đã được tuyển chọn vào nghiên cứu. Tiêu chí đánh giá

chính về hiệu quả là tỷ lệ đáp ứng lâm sàng qua đánh giá khỏi bệnh trên nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng và nhóm đối tượng đánh giá về mặt lâm sàng theo phân tích ITT sửa đổi. Xem bảng 4

Bảng 4. Tỷ lệ khỏi về mặt lâm sàng trong 2 nghiên cứu then chốt điều trị nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng sau 5 đến 14 ngày điều trị

	Tigecyclin ^a n/N (%)	Vancomycin/ Aztreonam ^b n/N (%)
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng (CE)	365/422 (86,5)	364/411 (88,6)
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng theo phân tích ITT sửa đổi (c-mITT)	429/538 (79,7)	425/519 (81,9)

^a khởi đầu 100 mg, sau đó 50 mg mỗi 12 giờ

^b Vancomycin (1 g tiêm truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ/Aztreonam (2 g tiêm truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ)

Tỷ lệ khỏi về mặt lâm sàng qua đánh giá khỏi bệnh (TOC) phân loại theo chủng vi khuẩn gây bệnh trên các đối tượng đánh giá được về mặt vi sinh (ME) với nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Tỷ lệ khỏi về mặt lâm sàng được đánh giá theo các chủng vi khuẩn gây bệnh trên đối tượng đánh giá được về mặt vi sinh (ME) với nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng^a

Vi khuẩn gây bệnh	Tigecyclin n/N (%)	Vancomycin/ Aztreonam n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	29/36 (80,6)	26/30 (86,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/12 (83,3)	15/15 (100)
<i>Enterococcus faecalis</i> (chỉ nhạy cảm với vancomycin)	15/21 (71,4)	19/24 (79,2)
Nhạy cảm với methicillin <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) ^b	124/137 (90,5)	113/120 (94,2)
Kháng methicillin <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ^b	79/95 (83,2)	46/57 (80,7)
CA-MRSA ^c	13/20 (65,0)	10/12 (83,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8 (100)	11/14 (78,6)
<i>Streptococcus anginosus</i> grp. ^d	17/21 (81,0)	9/10 (90,0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	31/32 (96,9)	24/27 (88,9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	7/9 (77,8)	4/5 (80,0)

- ^a Hai nghiên cứu then chốt trên bệnh nhân nhiễm khuẩn da và tổ chức da có biến chứng và thử nghiệm lâm sàng pha 3 trên vi khuẩn kháng thuốc
- ^b Bao gồm cả các trường hợp nhiễm khuẩn máu
- ^c CA –MRSA = MRSA mắc phải trong cộng đồng bao gồm các chủng phân lập có biểu hiện một số chất chỉ điểm phân tử và tính độc thường liên quan đến nhiễm MRSA mắc phải tại cộng đồng bao gồm yếu tố SCCmec typ IV và gen pvl.
- ^d Bao gồm *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* và *Streptococcus constellatus*

Tigecyclin không đạt tiêu chí đánh giá không thua kém khi so sánh với ertapenem trong một nghiên cứu trên đối tượng nhiễm khuẩn bàn chân do đái tháo đường (xem bảng 6). Đây là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa quốc gia, đa trung tâm so sánh tigecyclin (150 mg/ ngày) với ertapenem (1g/ngày, phối hợp hoặc không phối hợp cùng vancomycin) trong 28 ngày. Tiêu chí đánh giá hiệu quả chính là tỷ lệ đáp ứng lâm sàng qua đánh giá khỏi bệnh trên nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng và trên nhóm bệnh nhân đánh giá về mặt lâm sàng theo phân tích ITT sửa đổi. Khoảng dao động không thua kém được xác định là sự khác biệt 10% về tỷ lệ khỏi bệnh giữa hai phác đồ điều trị.

Bảng 6. Tỷ lệ khỏi về lâm sàng trên đối tượng nhiễm khuẩn bàn chân do đái tháo đường sau 28 ngày điều trị		
	Tigecyclin ^a n/N (%)	Ertapenem ^b (± Vancomycin) n/N (%)
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng (CE)	316/408 (77,5%) ^c	334/405 (82,5%) ^c
Nhóm bệnh nhân đánh giá về mặt lâm sàng theo phân tích ITT sửa đổi (c-mITT)	340/476 (71,4%) ^d	363/466 (77,9%) ^d
^a 150 mg mỗi 24 giờ ^b 1 g mỗi 24 giờ ^c Sự khác biệt hiệu chỉnh = -5,5; 95% CI = -11,0; 0,1 ^d Sự khác biệt hiệu chỉnh = -6,7; 95% CI = -12,3, -1,1		

Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI)

Tigecyclin đã được đánh giá trên người lớn trong điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI) trong 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm đối chứng dung thuốc có hoạt tính, đa quốc gia và đa trung tâm. Các thử nghiệm này so sánh tigecyclin (liều khởi điểm 100 mg tiêm truyền tĩnh mạch, sau đó dùng 50 mg mỗi 12 giờ) với imipenem/cilastatin (500 mg tiêm truyền tĩnh mạch mỗi 6 giờ). Đối tượng được chẩn đoán các biến chứng bao gồm viêm ruột thừa, viêm túi mật, viêm túi thừa đại tràng, thủng dạ dày / tá tràng, áp xe ổ bụng, thủng ruột, viêm phúc mạc. Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ đáp ứng lâm sàng qua đánh giá khỏi (TOC) cho nhóm đối tượng đánh giá được về mặt vi sinh (ME) và nhóm đối tượng đánh giá được về mặt vi sinh theo phân tích sửa đổi (mITT). Xem bảng 7.

Bảng 7. Tỷ lệ khỏi về lâm sàng trong 2 nghiên cứu then chốt trên nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI)

	Tigecyclin ^a n/N (%)	Imipenem/ Cilastatin ^b n/N (%)
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt vi sinh (ME)	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt vi sinh theo phân tích ITT sửa đổi (m-mITT)	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)

^a 100 mg khởi điểm, tiếp theo 50 mg mỗi 12 giờ

Tỷ lệ khỏi về mặt lâm sàng qua đánh giá khỏi phân loại theo vi khuẩn gây bệnh trên các bệnh nhân đánh giá được về mặt vi sinh (ME) với nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI) được trình bày ở bảng 8.

Bảng 8. Tỷ lệ khỏi về lâm sàng phân loại theo vi khuẩn gây bệnh trên đối tượng đánh giá được về mặt vi sinh (ME) với nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI)^a

Vi khuẩn gây bệnh	Tigecyclin n/N (%)	Imipenem/ Cilastatin n/N (%)
<i>Citrobacter freundii</i>	12/16 (75,0)	3/4 (75,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	15/17 (88,2)	16/17 (94,1)
<i>Escherichia coli</i>	284/336 (84,5)	297/342 (86,8)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20 (95,0)	17/19 (89,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^b	42/47 (89,4)	46/53 (86,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29/38 (76,3)	35/47 (74,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> nhạy cảm với methicillin (MSSA) ^c	26/28 (92,9)	22/24 (91,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin (MRSA) ^c	16/18 (88,9)	1/3 (33,3)
<i>Streptococcus anginosus</i> grp. ^d	101/119 (84,9)	60/79 (75,9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	68/88 (77,3)	59/73 (80,8)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	36/41 (87,8)	31/36 (86,1)
<i>Bacteroides uniformis</i>	12/17 (70,6)	14/16 (87,5)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	14/16 (87,5)	4/6 (66,7)
<i>Clostridium perfringens</i>	18/19 (94,7)	20/22 (90,9)
<i>Peptostreptococcus micros</i>	13/17 (76,5)	8/11 (72,7)

^a Hai nghiên cứu then chốt trên bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng và hai thử nghiệm lâm sàng pha 3 với vi khuẩn kháng

^b Bao gồm các chủng sinh ESBL

^c Bao gồm các trường hợp có kèm theo nhiễm khuẩn máu

^d Bao gồm *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* và *Streptococcus constellatus*

Viêm phổi mắc phải cộng đồng (Community-acquired Pneumonia - CAP)

Tigecyclin được đánh giá trên người trưởng thành trong điều trị viêm phổi mắc phải cộng đồng (CAP) trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với thuốc thật, đa quốc gia, đa trung tâm (nghiên cứu 308 và 313). Những nghiên cứu này so sánh tigecyclin (liều khởi đầu 100 mg qua đường tĩnh mạch, tiếp theo 50 mg mỗi 12 giờ) với levofloxacin (500 mg qua đường tĩnh mạch mỗi 12 hoặc 24 giờ). Trong một nghiên cứu (nghiên cứu 308), sau ít nhất 3 ngày điều trị qua đường tĩnh mạch, cho phép chuyển qua levofloxacin (500 mg mỗi ngày) qua đường uống trong cả hai nhánh điều trị. Tổng thời gian điều trị là từ 7 đến 14 ngày. Những bệnh nhân bị viêm phổi mắc phải cộng đồng phải nhập viện và điều trị bằng đường tĩnh mạch được tuyển chọn vào các nghiên cứu trên. Tiêu chí đánh giá chính về tính hiệu quả là đáp ứng lâm sàng vào lần khám để đánh giá khỏi (TOC) trong các nhóm đối tượng đánh giá được về mặt lâm sàng (CE) và đối tượng đánh giá được về mặt lâm sàng theo phân tích ITT sửa đổi (c-mITT). Xem bảng 9. Tỷ lệ khỏi về mặt lâm sàng qua đánh giá khỏi (TOC) phân tích theo tác nhân gây bệnh trong đối tượng đánh giá được về mặt vi sinh (ME) được trình bày trong bảng 10.

Bảng 9. Tỷ lệ khỏi về mặt lâm sàng trong hai nghiên cứu then chốt trên đối tượng viêm phổi mắc phải cộng đồng (CAP) sau 7 đến 14 ngày điều trị

	Tigecyclin ^a n/N (%)	Levofloxacin ^b n/N (%)
Kết hợp 2 nghiên cứu		
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng (CE)	253/282 (89,7)	252/292 (86,3)
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng theo phân tích ITT sửa đổi (c-mITT)	319/394 (81,0)	321/403 (79,7)
Nghiên cứu 308		
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng (CE)	125/138 (90,6)	136/156 (87,2)
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng theo phân tích ITT sửa đổi (c-mITT)	149/191 (78,0)	158/203 (77,8)
Nghiên cứu 313		
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng (CE)	128/144 (88,9)	116/136 (85,3)
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt lâm sàng theo phân tích ITT sửa đổi (c-mITT)	170/203 (83,7)	163/200 (81,5)

^a 100 mg khởi điểm, tiếp theo 50 mg mỗi 12 giờ.

^b Levofloxacin (500 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 12 hoặc 24 giờ); trong 1 nghiên cứu (nghiên cứu 308), sau ít nhất 3 ngày điều trị qua đường tĩnh mạch, cho phép chuyển qua levofloxacin (500 mg mỗi ngày) qua đường uống trong cả hai nhánh điều trị.

Bảng 10. Tỷ lệ khỏi về mặt lâm sàng phân loại theo vi khuẩn trên nhóm đối tượng đánh giá được về mặt vi sinh (ME) mắc viêm phổi mắc phải cộng đồng (CAP)^a

Tác nhân gây bệnh	Tigecyclin n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	18/19 (94,7)	26/27 (96,3)

Bảng 10. Tỷ lệ khỏi về mặt lâm sàng phân loại theo vi khuẩn trên nhóm đối tượng đánh giá được về mặt vi sinh (ME) mắc viêm phổi mắc phải cộng đồng (CAP)^a

Tác nhân gây bệnh	Tigecyclin n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14/17 (82,4)	13/16 (81,3)
<i>Legionella pneumophila</i>	10/10 (100,0)	6/6 (100,0)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3/3 (100,0)	3/5 (60,0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	37/39 (94,9)	44/48 (91,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> nhạy với Methicillin (MSSA)	9/12 (75,0)	8/10 (80,0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (chỉ nhạy với penicillin) ^b	44/46 (95,7)	39/44 (88,6)

^a Hai nghiên cứu then chốt trên viêm phổi mắc phải cộng đồng.

^b Bao gồm trường hợp nhiễm trùng huyết đồng thời.

Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA) và các chủng *Enterococcus* kháng vancomycin (VRE)

Tigecyclin được đánh giá trên người lớn trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng (cIAI, cSSSI, và các nhiễm khuẩn khác) do VRE và MRSA trong nghiên cứu 307. Nghiên cứu 307 là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, với nhóm chứng dùng thuốc có hoạt tính, đa quốc gia và đa trung tâm để đánh giá tigecyclin (liều khởi đầu 100 mg IV, sau đó 50 mg mỗi 12 giờ) và vancomycin (1g IV mỗi 12 giờ) trong điều trị các nhiễm khuẩn do MRSA và đánh giá tigecyclin (liều khởi đầu 100 mg IV, tiếp theo 50 mg mỗi 12 giờ) và linezolid (600 mg IV mỗi 12 giờ) trong điều trị các nhiễm khuẩn do VRE trong vòng 7 đến 28 ngày. Đối tượng có nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng và các nhiễm khuẩn khác cũng được đưa vào nghiên cứu này. Tiêu chí đánh giá chính về tính hiệu quả là tỷ lệ đáp ứng lâm sàng qua lần khám để đánh giá khỏi (TOC) cho nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt vi sinh (ME) và nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt vi sinh theo phân tích ITT sửa đổi (m-mITT). Về tỷ lệ khỏi về mặt lâm sàng, xem bảng 11 cho MRSA và bảng 12 cho VRE

Bảng 11. Tỷ lệ khỏi bệnh về lâm sàng từ nghiên cứu 307 trên chủng vi khuẩn kháng thuốc MRSA sau 7 đến 28 ngày điều trị

	Tigecyclin ^b n/N (%)	Vancomycin ^c n/N (%)
Nghiên cứu 307		
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt vi sinh (ME)	70/86 (81,4)	26/31 (83,9)
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	13/14 (92,9)	4/4 (100,0)
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng	51/59 (86,4)	20/23 (87,0)

Bảng 11. Tỷ lệ khỏi bệnh về lâm sàng từ nghiên cứu 307 trên chủng vi khuẩn kháng thuốc MRSA sau 7 đến 28 ngày điều trị

	Tigecyclin ^b n/N (%)	Vancomycin ^c n/N (%)
Nhóm bệnh nhân đánh giá về mặt vi sinh theo phân tích ITT sửa đổi (m-mITT)	75/100 (75,0)	27/33 (81,8)
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	13/15 (86,7)	5/6 (83,3)
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng	55/70 (78,6)	20/23 (87,0)

^a Nghiên cứu bao gồm cả các đối tượng với nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI), nhiễm khuẩn da và tổ chức da có biến chứng (cSSSI) và các nhiễm khuẩn khác

^b 100 mg khởi đầu, sau đó 50 mg mỗi 12 giờ

^c 1 g IV mỗi 12 giờ

Bảng 12. Tỷ lệ khỏi về lâm sàng từ nghiên cứu 307 trên chủng vi khuẩn kháng thuốc VRE sau 7 đến 28 ngày điều trị

	Tigecyclin ^b n/N (%)	Linezolid ^c n/N (%)
Nghiên cứu 307		
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt vi sinh (ME)	3/3 (100,0)	2/3 (66,7)
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
Nhóm bệnh nhân đánh giá về mặt vi sinh theo phân tích ITT sửa đổi (m-mITT)	3/8 (37,5)	2/3 (66,7)
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng	1/2 (50,0)	2/2 (100,0)

^a Nghiên cứu bao gồm các đối tượng với nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng cIAI, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng cSSSI và các nhiễm khuẩn khác.

^b 100 mg khởi đầu, sau đó 50 mg mỗi 12 giờ

Bảng 12. Tỷ lệ khởi về lâm sàng từ nghiên cứu 307 trên chủng vi khuẩn kháng thuốc VRE sau 7 đến 28 ngày điều trị

	Tigecyclin ^b n/N (%)	Linezolid ^c n/N (%)
--	------------------------------------	-----------------------------------

^c Linezolid (600 mg IV mỗi 12 giờ)

Các chủng vi khuẩn Gram (-) kháng thuốc

Trong nghiên cứu 309, tigecyclin được đánh giá trên người lớn trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng (cIAI, cSSSI, CAP và các nhiễm khuẩn khác) do các chủng vi khuẩn Gram (-) kháng thuốc. Nghiên cứu 309 là một nghiên cứu nhãn mở, đa quốc gia, đa trung tâm, đánh giá tigecyclin (liều khởi điểm 100 mg, tiếp theo 50 mg mỗi 12 giờ) trong điều trị các nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn Gram (-) kháng thuốc gây ra trong vòng 7 đến 28 ngày. Đối tượng mắc cIAI, cSSSI, CAP và các nhiễm khuẩn khác được đưa vào nghiên cứu này.

Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ đáp ứng lâm sàng qua đánh giá khởi bệnh (TOC) nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt vi sinh (CE) và nhóm bệnh nhân đánh giá được về mặt vi sinh theo phân tích ITT sửa đổi (m-mITT). Xem bảng 13

Bảng 13. Tỷ lệ khỏi về lâm sàng trong nghiên cứu 309 trên các chủng vi khuẩn Gram (-) kháng thuốc sau 5 đến 28 ngày điều trị

		Tigecyclin ^b n/N (%)	Tigecyclin ^b n/N (%)	Tigecyclin ^b n/N (%)
Nghiên cứu 309	Tất cả các chủng ^c	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i> sp.
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mật vi sinh (ME)	26/36 (72,2)	4/9 (44,4)	5/6 (83,3)	3/4 (75,0)
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	2/2 (100,0) ^d	1/1 (100,0) ^d	1/1 (100,0)	-
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng	20/24 (83,3)	3/5 (60,0)	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)
Viêm phổi mắc phải cộng đồng	0/1 (0,0)	-	-	0/1 (0,0)
Nhóm bệnh nhân đánh giá được về mật vi sinh theo phân tích ITT sửa đổi (m-mITT)	40/75 (53,3)	5/10 (50,0)	9/13 (69,2)	8/15 (53,3)
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	6/9 (66,7) ^d	2/2 (100,0) ^d	1/1 (100,0)	1/1 (100,0) ^d
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng	27/38 (71,1)	3/5 (60,0)	6/7 (85,7)	7/8 (87,5)
Viêm phổi mắc phải cộng đồng	0/1 (0,0)	-	-	0/1 (0,0)

^a Nghiên cứu bao gồm các đối tượng với nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng cIAI, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng cSSSI, viêm phổi mắc phải cộng đồng và các nhiễm khuẩn khác

^b 100 mg khởi đầu, sau đó 50 mg mỗi 12 giờ

^c Bao gồm các chủng gây bệnh khác bên cạnh *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, và *Enterobacter* sp.

^d Không bao gồm các đối tượng có nguồn kiểm soát không phù hợp

Các nhiễm khuẩn *Mycobacterium* phát triển nhanh

Trong một nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng và sử dụng theo kinh nghiệm từ 8 nước, 52 đối tượng có nhiễm khuẩn *Mycobacterium* tăng trưởng nhanh (thường gặp

nhất là bệnh phổi do *M.abscessus*) được điều trị với tigecyclin cùng với các kháng sinh khác.

Giá trị trung bình và trung vị của thời gian điều trị tương ứng là khoảng 5½ tháng và 3 tháng (trong khoảng : 3 ngày đến khoảng 3½ năm. Khoảng một nửa số đối tượng có sự cải thiện trên lâm sàng (ví dụ cải thiện các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh phổi hoặc chữa lành vết thương, các tổn thương da hoặc hạch trong giai đoạn tiến triển của bệnh). Khoảng một nửa số đối tượng đã phải giảm liều hoặc ngừng điều trị do buồn nôn, nôn hoặc chán ăn.

Điện tâm đồ

Không có tác động đáng kể nào của liều đơn tigecyclin 50 mg hoặc 200 mg dùng qua đường tĩnh mạch lên khoảng QTc được phát hiện trong nghiên cứu QTc ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược và thuốc thật, 4 nhánh chéo trên 46 đối tượng khỏe mạnh.

5.2 Các đặc tính dược động học

Các thông số dược động học trung bình của tigecyclin sau khi dùng qua đường tĩnh mạch liều đơn và đa liều tigecyclin theo khuyến cáo được tóm tắt ở bảng 14

Tigecyclin nên được truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 đến 60 phút

Bảng 14. Các thông số dược động học trung bình (CV%) của tigecyclin

	Liều đơn 100 mg	Đa liều ^c 50 mg q12h
C _{max} (µg/mL) ^a	1,45 (22%)	0,87 (27%)
C _{max} (µg/mL) ^b	0,90 (30%)	0,63 (15%)
AUC (µg·h/mL)	5,19 (36%)	-
AUC _{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 _{ss} (L)	568 (43%)	639 (48%)

^a 30-phút truyền tĩnh mạch

^b 60-phút truyền tĩnh mạch

^c 100 mg khởi đầu, sau đó 50 mg mỗi 12 giờ

Hấp thu

Tigecyclin được dùng qua đường tĩnh mạch, do đó sinh khả dụng của tigecyclin là 100%.

Phân bố

Trên *in vitro*, tigecyclin kết hợp với protein huyết tương khoảng 71% đến 89% ở nồng độ theo dõi trong các nghiên cứu lâm sàng (0,1 đến 1,0 µg/mL). Các nghiên cứu dược động học trên người và động vật thí nghiệm cho thấy tigecyclin được nhanh chóng phân bố vào các mô. Trên chuột cống dùng liều đơn hoặc đa liều ¹⁴C- Tigecyclin, chất phóng xạ được phân bố tới hầu hết các mô, xuất hiện cao nhất ở xương, tủy xương, tuyến giáp,

thận, lách và tuyến nước bọt. Trên người, thể tích phân bố ở nồng độ hằng định vào khoảng 500 đến 700 L (7 đến 9 L/kg) cho thấy tigecyclin được phân bố rộng hơn thể tích huyết tương và đi vào các mô.

Hai nghiên cứu khảo sát các thông số dược động học ở nồng độ hằng định của tigecyclin trong các mô đặc biệt hoặc dịch sinh học được thực hiện trên người khỏe mạnh dùng 100 mg tigecyclin, tiếp theo 50 mg tigecyclin mỗi 12 giờ. Trong một nghiên cứu rửa dịch phế quản, AUC_{0-12h} (134 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) của tigecyclin trong tế bào phế nang cao hơn khoảng 77,5 lần so với AUC_{0-12h} trong huyết tương của những người tham gia vào nghiên cứu và AUC_{0-12h} (2,28 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) trong dịch lót biểu mô cao hơn xấp xỉ 32% so với AUC_{0-12h} trong huyết tương. Trong một nghiên cứu trên bong giộp trên da, AUC_{0-12h} (1,61 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) của tigecyclin trong dịch trên bong giộp da thấp hơn khoảng 26% so với AUC_{0-12h} trong huyết tương.

Trong một nghiên cứu liều đơn, tigecyclin 100 mg được dùng cho các bệnh nhân phẫu thuật theo chương trình để lấy bỏ các mô. Nồng độ trong các mô sau 4 giờ dùng tigecyclin được đo trong các mô và dịch sinh học : túi mật, phổi, đại tràng, dịch khớp và xương. Nồng độ tigecyclin trong các mô cao hơn trong máu: trong dịch túi mật (38 lần, n=6), phổi (3,7 lần, n=5) và đại tràng (2,3 lần, n=6). Nồng độ tigecyclin trong các mô này sau khi sử dụng liều lặp lại chưa được nghiên cứu.

Chuyển hóa

Tigecyclin ít bị chuyển hóa. Các nghiên cứu *in vitro* với tigecyclin sử dụng microsom gan, các lát cắt gan và các tế bào gan cho thấy các chất chuyển hóa của tigecyclin chỉ ở dạng vết. Trên người tình nguyện nam khỏe mạnh dùng ^{14}C -Tigecyclin, tigecyclin có gắn ^{14}C là chất chủ yếu được tìm thấy trong nước tiểu và phân, tuy nhiên dạng liên hợp glucuronic, N-acetyl và đồng phân epimer của tigecyclin (mỗi chất không quá 10% liều dùng) cũng được tìm thấy.

Thải trừ

Sau khi dùng tigecyclin gắn ^{14}C , phần có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân và nước tiểu cho thấy 59% liều sử dụng được thải trừ qua mật/phân, và 33% được bài tiết qua nước tiểu. Nhìn chung, tigecyclin thải trừ chủ yếu qua đường mật dưới dạng không bị biến đổi. Con đường thải trừ thứ hai là bài tiết nguyên vẹn qua thận và dạng liên hợp glucuronic.

Tigecyclin là một cơ chất của P-gp dựa vào một nghiên cứu *in vitro* dùng một dòng tế bào biểu hiện P-gp quá mức. Vai trò có thể có của sự vận chuyển qua trung gian P-gp đến sự phân bố tigecyclin *in vivo* chưa được biết.

Các nhóm quần thể đặc biệt

Suy gan

Trong một nghiên cứu so sánh 10 đối tượng bị suy gan nhẹ (Child Pugh A), 10 đối tượng suy gan ở mức độ trung bình (Child Pugh B), và 5 đối tượng suy gan nặng (Child Pugh C) với nhóm đối chứng là người tình nguyện khỏe mạnh 23 tuổi có trọng lượng phù hợp, dược động học liều đơn của tigecyclin không thay đổi trên đối tượng suy gan nhẹ. Tuy nhiên, độ thanh thải hệ thống của tigecyclin giảm 25%, và thời gian bán thải

của tigecyclin kéo dài 23% trên đối tượng suy gan ở mức độ trung bình (Child Pugh B). Thêm nữa, độ thanh thải hệ thống của tigecyclin giảm 55%, thời gian bán thải của tigecyclin kéo dài 43% trên đối tượng suy gan nặng (Child Pugh C).

Trên cơ sở các thông số dược động học của tigecyclin, không cần hiệu chỉnh liều trên đối tượng suy gan nhẹ đến trung bình (Child Pugh A and Child Pugh B). Tuy nhiên, đối với đối tượng suy gan nặng (Child Pugh C), nên giảm liều tigecyclin là 100 mg, tiếp theo 25 mg mỗi 12 giờ. Nên thận trọng khi điều trị và theo dõi đáp ứng điều trị đối với đối tượng suy gan nặng. (xem mục 4.2).

Suy thận

Một nghiên cứu liều đơn tiến hành so sánh 6 đối tượng bị suy thận nặng (thanh thải creatinin $Cl_{Cr} \leq 30$ mL/phút), 4 đối tượng suy thận giai đoạn cuối dùng tigecyclin 2 giờ trước khi thẩm phân máu, 4 đối tượng suy thận giai đoạn cuối dùng tigecyclin sau khi thẩm phân máu và nhóm chứng gồm 6 người khỏe mạnh. Các thông số dược động học của tigecyclin không thay đổi trong bất cứ nhóm đối tượng suy thận nào, tigecyclin cũng không bị loại bỏ bởi thẩm phân máu. Không cần thiết phải điều chỉnh liều tigecyclin trên đối tượng suy thận hoặc đối tượng đang thẩm phân máu (xem mục 4.2)

Người cao tuổi

Không thấy có sự khác nhau về dược động học giữa người cao tuổi khỏe mạnh (n=15, tuổi 65-75; n=13, tuổi > 75, và người trẻ hơn (n=18) dùng tigecyclin liều đơn 100 mg. Do đó, không cần hiệu chỉnh liều theo tuổi bệnh nhân.

Trẻ em

Một nghiên cứu về tính an toàn, khả năng dung nạp thuốc và dược động học liều đơn của tigecyclin ở bệnh nhân nhi từ 8-16 tuổi vừa hồi phục sau nhiễm khuẩn đã được tiến hành. Liều được sử dụng là 0,5; 1 hoặc 2 mg/kg. Nghiên cứu cho thấy rằng đối với trẻ từ 12-16 tuổi (n = 16), liều 50 mg ngày hai lần dẫn đến nồng độ thuốc trong máu là tương đương với nồng độ thuốc trong máu của người lớn dùng phác đồ liều đã được phê duyệt. Sự biến động lớn được quan sát thấy ở trẻ từ 8-11 tuổi (n = 8) đòi hỏi nghiên cứu bổ sung để xác định liều phù hợp.

Một nghiên cứu xác định liều tiếp theo đã được tiến hành ở bệnh nhân 8-11 tuổi mắc cIAI, cSSSI hoặc CAP. Liều tigecyclin nghiên cứu là 0,75 mg/kg (n = 17), 1 mg/kg (n = 21) và 1,25 mg/kg (n = 20). Nghiên cứu này cho thấy đối với trẻ em từ 8-11 tuổi, liều 1,2 mg/kg dẫn đến nồng độ thuốc trong máu tương đương với nồng độ thuốc trong máu của người lớn dùng phác đồ liều đã được phê duyệt (xem mục 4.2).

Giới tính

Trong nghiên cứu dược lý lâm sàng, một phân tích gộp được tiến hành trên 38 phụ nữ và 298 nam giới cho thấy độ thanh thải trung bình (\pm SD) của tigecyclin trên phụ nữ ($20,7 \pm 6,5$ L/giờ) và nam giới ($22,8 \pm 8,7$ L/giờ) khác nhau không có ý nghĩa. Do đó, không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

Chủng tộc

Trong nghiên cứu dược lý lâm sàng, một phân tích gộp được tiến hành trên 73 người châu Á, 53 người da đen, 15 người Mỹ gốc Tây Ban Nha, 190 người da trắng và 3 người được xếp vào nhóm “khác” cho thấy không có sự khác nhau có ý nghĩa về độ thanh thải trung bình (\pm SD) của tigecyclin trong số những người châu Á ($28,8 \pm 8,8$ L/giờ), người da đen ($23,0 \pm 7,8$ L/giờ), người Mỹ gốc Tây Ban Nha ($24,3 \pm 6,5$ L/giờ), người da trắng ($22,1 \pm 8,9$ L/giờ), và nhóm “khác” ($25,0 \pm 4,8$ L/giờ). Do đó, không cần điều chỉnh liều theo chủng tộc.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Gây ung thư

Các nghiên cứu trong suốt vòng đời của động vật chưa được thực hiện để đánh giá khả năng gây ung thư của tigecyclin.

Gây đột biến

Một loạt các thử nghiệm cho thấy tigecyclin không gây đột biến, bao gồm cả thử nghiệm *in vitro* trên sự khác thường chromosom tế bào buồng trứng chuột lang (CHO), thử nghiệm đột biến *in vitro* trên tế bào CHO (HGRPT locus), các thử nghiệm đột biến *in vitro* trên tế bào lympho chuột và các thử nghiệm vi nhân *in vivo*.

Suy giảm khả năng sinh sản

Tigecyclin không ảnh hưởng đến khả năng giao phối hoặc sinh sản trên chuột cống ở liều gấp 4,7 lần liều dùng hàng ngày của người dựa trên diện tích dưới đường cong AUC. Trên chuột cái, không có tác động liên quan đến thuốc lên buồng trứng hoặc chu kỳ động dục ở liều gấp 4,7 lần liều dùng hàng ngày trên người trên cơ sở diện tích dưới đường cong AUC.

Các ảnh hưởng khác

Giảm hồng cầu, giảm tế bào lưới, bạch cầu và tiểu cầu, kết hợp với giảm các tế bào khác của tủy xương đã gặp với tigecyclin ở liều gấp 8,1 lần và 9,8 lần liều dùng hàng ngày của người dựa trên diện tích dưới đường cong AUC tương ứng trên chuột cống và chó. Những biến đổi này là có hồi phục sau 2 tuần điều trị.

Tiêm tĩnh mạch nhanh tigecyclin có liên quan đến đáp ứng histamin trên các nghiên cứu tiền lâm sàng. Tác dụng này được quan sát thấy ở liều gấp 14,3 và 2,8 lần liều dùng trên người dựa trên diện tích dưới đường cong AUC tương ứng trên chuột cống và chó.

Chưa có các bằng chứng về tác dụng mãn cảm với ánh sáng được quan sát thấy trên chuột sau khi dùng tigecyclin.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Lactose Monohydrat, natri hydroxid, acid hydrocloric, nitrogen.

6.2. Tương kỵ

Các dung dịch truyền tĩnh mạch tương hợp bao gồm natri clorid tiêm 0,9%, USP và Dextrose tiêm 5%, USP.

Tigecyclin tương hợp khi dùng cùng đường với các thuốc dưới đây hoặc các chất pha loãng: dobutamin, dopamin HCl, Ringer Lactat, lidocain HCl, kali clorid, ranitidin HCl, và theophyllin

Các thuốc dưới đây không nên dùng đồng thời cùng đường truyền với tigecyclin : amphotericin B, chlorpromazin, methylprednisolon và voriconazol.

6.3. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô ráo, thoáng mát.

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Hộp 10 lọ (5 mL, lọ thủy tinh loại 1).

6.6 Thận trọng đặc biệt khi dùng và các xử lý khác

Bột đông khô nên được hòa tan trở lại với 5,3 mL natri clorid pha tiêm 0,9%, USP, hoặc dextrose 5% pha tiêm, USP để đạt được nồng độ 10 mg/mL tigecyclin. Lắc nhẹ lọ cho đến khi thuốc tan hoàn toàn. Sau đó, 5 mL dung dịch thuốc vừa pha được rút ngay ra khỏi lọ và thêm vào 100 mL túi dịch truyền. Đối với liều 100 mg, sử dụng 2 lọ pha vào 100 mL túi dịch truyền (chú ý : lọ chứa 6% lượng dư. Do đó 5 mL dung dịch pha loãng tương ứng với 50 mg thuốc). Dung dịch sau khi pha có màu vàng đến vàng cam, nếu không dung dịch nên được loại bỏ. Các chế phẩm thuốc tiêm nên được kiểm tra bằng mắt thường sự có mặt của các tiểu phân lạ và sự đổi màu (ví dụ sang xanh lá cây hoặc đen) trước khi sử dụng. Sau khi pha, tigecyclin có thể được bảo quản trong lọ ở nhiệt độ phòng (không quá 25°C) trong vòng 6 giờ. Nếu nhiệt độ bảo quản lớn hơn 25°C sau khi pha, tigecyclin cần được dùng ngay lập tức. Như là một lựa chọn khác, tigecyclin đã pha với Natri Clorid tiêm 0,9%, USP hoặc Dextrose tiêm 5%, USP có thể được bảo quản lạnh ở nhiệt độ 2°C đến 8°C trong 48 giờ tính từ ngay sau khi đổ dung dịch đã pha vào túi dịch truyền.

Tigecyclin có thể dùng đường tĩnh mạch qua một đường riêng hoặc qua chạc ba (Y-site). Nếu dùng cùng một đường truyền tĩnh mạch với một số thuốc, đường truyền nên được rửa trước và sau khi truyền tigecyclin bằng natri clorid tiêm truyền 0,9%, USP hoặc dextrose tiêm truyền 5%, USP. Nên sử dụng dung dịch truyền tương hợp với tigecyclin và bất cứ thuốc nào khác dùng cùng đường (xem mục 6.2).

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Wyeth Lederle S.r.l.

Via Franco Gorgone Z.I., 95100 Catania (CT), Ý.

® Nhãn hiệu đã đăng ký

LPD Title : Tigecyclin
LPD Date: Feb 10, 2015
Country: Vietnam
Reference CDS : version 24 Reference CDS Date :Apr 03, 2014
Reference USPI date: Dec 17, 2014

07

LPD date: Feb 10, 2015
Reference CDS date: Apr 03, 2014.
Reference USPI date: Dec 17, 2014.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

