



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TYGACIL® 50 mg Polvo liofilizado para Solución Inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo

Tigeciclina

Composición

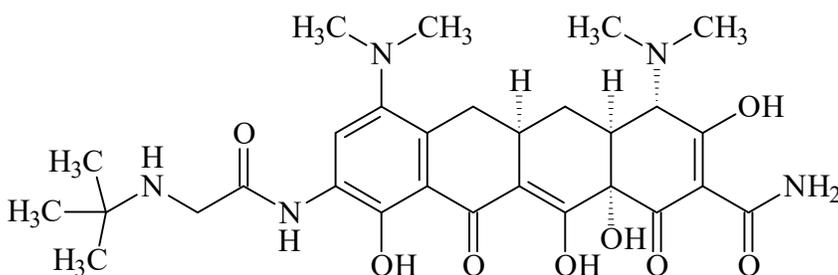
Tigeciclina Polvo Liofilizado para Solución Inyectable se administra en una sola dosis, 5 mL, en viales de vidrio Tipo 1 que contienen 50 mg de polvo liofilizado para infusión.

Cada vial contiene 100 mg de lactosa monohidrato. El pH se ajusta con ácido clorhídrico e hidróxido de sodio, si es necesario.

Nombre químico

(4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(tert-butilamino)acetamida]-4,7-bis(demitilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida

Estructura



Fórmula Molecular

C₂₉H₃₉N₅O₈

Peso Molecular

585,65

Características Físicas

La tigeciclina es un polvo liofilizado para solución inyectable de color naranja.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

La tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos:

- Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc), incluyendo las causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM).

Tigeciclina no está indicado para el tratamiento de infecciones de pie diabético (IPD) (ver Sección 5.1).

- Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)
- Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC)

La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de neumonía intrahospitalaria o asociada con los respiradores (Ver Sección 4.4).

4.2. Posología y Método de Administración

El régimen de dosificación recomendado para la tigeciclina es una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas. Las infusiones intravenosas (IV) de tigeciclina deben administrarse aproximadamente durante 30 a 60 minutos cada 12 horas.

La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para IPTBc o para IIAc es de 5 a 14 días. La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para la NAC está entre 7 a 14 días. La duración de la terapia debe guiarse por la severidad y el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Uso en Pacientes con Deterioro Renal

No es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina en pacientes con deterioro renal o en pacientes bajo hemodiálisis (ver sección 5.2).

Uso en Pacientes con Deterioro Hepático

No es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). Basados en el perfil farmacocinético de la tigeciclina en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe ajustarse a 100 mg seguida por 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y monitoreados en la respuesta al tratamiento (ver sección 5.2).

Uso en Ancianos

En un análisis agrupado de 3900 sujetos que recibieron tigeciclina en estudios clínicos Fase 3 y 4, 1026 tenían una edad de 65 años y más. De éstos, 419 tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales inesperadas entre estos sujetos y sujetos más jóvenes. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Raza y Género

No es necesario el ajuste de la dosis basado en la raza o el género (ver sección 5.2).

Modo de Administración

Infusión intravenosa

4.3 Contraindicaciones

La tigeciclina está contraindicada para uso en pacientes con hipersensibilidad conocida a la tigeciclina.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso

Se observó incremento en la mortalidad de todas las causas a lo largo de las pruebas clínicas en Fase 3 y 4 para sujetos tratados con tigeciclina versus sujetos tratados con el comparador. En un análisis agrupado de los estudios clínicos fase 3 y 4 que incluyeron un comparativo, se produjo muerte en 4,0% (150/3788) de los sujetos que recibieron tigeciclina y 3,0% (110/3646) de los sujetos que recibieron el medicamento de comparación, que resulta en una diferencia de riesgo no ajustada de 0,9% (95% IC 0,1; 1,8). En un análisis agrupado de estos estudios, basado en un modelo de efectos aleatorios por ensayo de peso, una diferencia de riesgo ajustada de todas las causas de mortalidad fue de 0,6% (95% IC 0,1; 1,2) entre los sujetos tratados con tigeciclina y la comparación. La causa de este incremento no ha sido establecida. Este aumento de la mortalidad por cualquier causa se debe considerar al elegir entre las opciones de tratamiento (ver sección 4.8).

Reacciones Anafilácticas/Reacciones Anafilactoides han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo tigeciclina y que pueden ser amenazantes para la vida.

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son similares estructuralmente a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Por lo tanto, la tigeciclina debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas.

Los resultados de estudios con tigeciclina en ratas han mostrado cambio en la coloración ósea. La tigeciclina puede asociarse con el cambio permanente del color de los dientes en humanos durante su desarrollo.

Ha sido reportada colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos, que puede variar en un rango de severidad de leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten una diarrea subsiguiente a la administración de cualquier antibiótico.

Debe tenerse precaución cuando la tigeciclina sea considerada como monoterapia en pacientes con IIAC secundarias a perforación intestinal clínica aparente. En estudios de IIAC de fase 3 y 4 (n=2775), 140/1382 sujetos tratados con tigeciclina y 142/1393 sujetos tratados con comparador presentaron perforación intestinal. De esos sujetos, 8/140 sujetos tratados con tigeciclina y 8/142 sujetos tratados con comparador desarrollaron sepsis/choque séptico. La relación de este resultado al tratamiento no puede establecerse.

Se han reportado casos aislados de disfunción e insuficiencia hepáticas en pacientes que estaban siendo tratados con tigeciclina.

Antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a las tetraciclinas y pueden tener reacciones adversas similares. Dentro de los efectos adversos se pueden incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis y acción antianabólica (lo cual ha conducido al incremento del BUN, azotemia, acidosis, e hiperfosfatemia).

Ha ocurrido pancreatitis aguda, la cual puede ser fatal (frecuencia: poco común) en asociación con el tratamiento con tigeciclina (ver sección 4.8). El diagnóstico de pancreatitis aguda debe ser considerado en pacientes que toman tigeciclina quienes desarrollen síntomas, signos, o anomalías de laboratorio que sugieren pancreatitis aguda. Se han reportado casos en pacientes sin conocer factores de riesgo para pancreatitis. Los pacientes usualmente mejoran después de la discontinuación de tigeciclina. Se debe tener en consideración la suspensión del tratamiento con tigeciclina en los pacientes en los que se sospecha han desarrollado pancreatitis.

Es recomendable monitorear los parámetros de la coagulación sanguínea, incluyendo el fibrinógeno en la sangre, antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente durante el tratamiento (ver sección 4.8)

La seguridad y la eficacia de la tigeciclina en pacientes con neumonía intrahospitalaria no han sido establecidas. En un estudio de sujetos con neumonía intrahospitalaria, los sujetos recibieron tigeciclina aleatoriamente (100 mg inicialmente y luego 50 mg cada 12 horas) o un comparador. Además, a los sujetos se les permitió recibir terapia complementaria especificada. El subgrupo de sujetos con neumonía asociada al ventilador que recibieron

tigeciclina tuvieron menores tasas de curación (47,9% frente a 70,1% para la población evaluable clínicamente) y mayor mortalidad que el comparador (25/131 [19,1%] frente a 15/122 [12,3%]). De los sujetos con neumonía asociada al ventilador y bacteriemia a los niveles basales, los que recibieron tigeciclina tuvieron mayor mortalidad que el comparador (9/18 [50,0%] frente a 1/13 [7,7%]).

Al igual que con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede resultar en un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben vigilarse cuidadosamente durante la terapia. Si ocurre una superinfección, deben tomarse las medidas pertinentes.

4.5 Interacciones con Otros Productos Médicos y Otras Formas de Interacción

En un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos sanos, se coadministraron tigeciclina (100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0,5 mg seguidos por 0,25 mg cada 24 horas). La tigeciclina disminuyó levemente la $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina en un 13%, pero no afectó el ABC o la depuración de digoxina. Este pequeño cambio en la $C_{m\acute{a}x}$ no afectó los efectos farmacodinámicos en estado estable de digoxina, medida por los cambios en los intervalos del ECG. Adicionalmente, la digoxina no afectó el perfil farmacocinético de la tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina cuando se coadministra con digoxina.

La administración concomitante de tigeciclina (100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas) y warfarina (25 mg en única dosis) en sujetos sanos resultó en una disminución en la depuración de R-warfarina y S-warfarina en 40% y 23%, y un aumento en el ABC en 68% y 29%, respectivamente. La tigeciclina no alteró significativamente los efectos de la warfarina sobre el aumento de la relación normalizada internacional (INR). Adicionalmente, la warfarina no afectó el perfil farmacocinético de la tigeciclina. Sin embargo, el tiempo de protrombina y otras pruebas de anticoagulación apropiadas deben ser monitorizados si se coadministra tigeciclina con warfarina.

Estudios *in vitro* de microsomas de hígado humano indicaron que la tigeciclina no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las 6 isoformas del citocromo CYP450: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Por lo tanto, no se espera que la tigeciclina altere el metabolismo de los fármacos metabolizados por estas enzimas. Además, y debido a que la tigeciclina no se metaboliza extensamente, no se espera que la depuración de la tigeciclina se afecte por fármacos que inhiban o induzcan la actividad de estas isoformas del CYP450.

Estudios *in vitro* utilizando células Caco-2 indican que la tigeciclina no inhibe el flujo de digoxina, lo que sugiere que la tigeciclina no es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp). Esta información *in vitro* es consistente con la falta de efecto de la tigeciclina sobre la depuración de la digoxina observada en el estudio de interacciones medicamentosas *in vivo* descrito anteriormente.

La tigeciclina es un sustrato de P-gp basado en un estudio *in vitro* empleando una línea celular con sobreexpresión de P-gp. Se desconoce la contribución potencial del transporte mediado por P-gp a la disposición *in vivo* de la tigeciclina. La coadministración de

inhibidores P-gp (por ejemplo, ketoconazol o ciclosporina) o inductores P-gp (por ejemplo, rifampicina) podría afectar la farmacocinética de la tigeciclina.

El uso concurrente de antibióticos con anticonceptivos orales puede ocasionar una menor eficacia de los anticonceptivos orales.

La administración concomitante de tigeciclina con inhibidores de calcineurina, tales como tacrolimus o ciclosporina, puede provocar un aumento en las concentraciones séricas mínimas de los inhibidores de calcineurina. Por lo tanto, las concentraciones séricas del inhibidor de calcineurina deben monitorearse durante el tratamiento con tigeciclina para evitar la toxicidad del medicamento.

Interferencia con Pruebas de Laboratorio y Otras Pruebas de Diagnóstico

No se han reportado interacciones del fármaco con exámenes de laboratorio.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

La tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los resultados de estudios en animales indican que la tigeciclina atraviesa la placenta y se encuentra en los tejidos fetales. Se ha observado una disminución del peso fetal en ratas y conejos (con retraso asociado en la osificación).

La tigeciclina no fue teratogénica en ratas y conejos (ver sección 5.3). No hay estudios adecuados y bien controlados de tigeciclina en mujeres embarazadas. La tigeciclina debería usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

La tigeciclina no ha sido estudiada para el uso durante el trabajo de parto y el parto.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Los datos disponibles en animales han mostrado la excreción de tigeciclina/metabolitos en la leche (ver sección 5.3). Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administre la tigeciclina a mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.4).

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de la tigeciclina sobre la fertilidad en humanos. Los estudios preclínicos realizados con tigeciclina en ratas no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad o la capacidad reproductiva (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas

La tigeciclina puede causar mareos (ver sección 4.8), lo cual puede perjudicar la habilidad para manejar y/u operar maquinaria.

4.8 Efectos Indeseables

Las reacciones adversas esperadas están enumeradas de acuerdo con las categorías de frecuencia CIOMs:

Muy común	$\geq 10\%$
Común	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Poco común	$\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raro	$\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy raro	$< 0,01\%$
Frecuencia desconocida	no puede estimarse en base a los datos disponibles

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron tigeciclina:

Clase Orgánica Sistémica	Reacción Adversa
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Común	Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), prolongación del tiempo de protrombina (TP), trombocitopenia.
Poco común	Aumento de la relación normalizada internacional (INR, por sus siglas en inglés).
Raro	Hipofibrinogenemia.
Trastornos en el Sistema Inmune	
Frecuencia desconocida	Reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Común	Hipoproteinemia, Hipoglucemia, disminución del apetito.
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Mareos, cefalea.
Trastornos vasculares	
Común	Flebitis.
Poco común	Tromboflebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino

Común Neumonía.

Trastornos del sistema gastrointestinal

Muy común Náusea, vómito, diarrea.
Común Dolor abdominal, dispepsia.
Poco común Pancreatitis aguda.

Alteraciones Hepatobiliares

Común Aspartato aminotransferasa (AST)
elevada, Alanina aminotransferasa (ALT)
elevada *, hiperbilirrubinemia.
Poco común Ictericia.
Frecuencia desconocida Colestasis.

*Las anomalías en la AST y la ALT en pacientes en tratamiento con tigeciclina fueron reportadas más frecuentemente después de la terapia que en comparación con los pacientes que se encontraban en tratamiento con el comparador, con las cuales ocurrieron más frecuentemente durante la terapia.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos

Común Prurito, erupción cutánea.
Frecuencia desconocida Reacciones severas de piel, incluyendo el síndrome de Steven-Johnson.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la inyección

Común Cicatrización alterada, reacción en el sitio de la inyección.
Poco común Inflamación, dolor, edema y flebitis en el sitio de la inyección.

Investigaciones

Común Amilasa elevada, aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés).

En todos los 13 estudios en Fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, se presentaron muertes en 4,0% (150/3788) de los sujetos que recibían tigeciclina y 3,0% (110/3646) de los sujetos que recibían el medicamento de comparación. En un análisis combinado de estos estudios, la diferencia en el riesgo de todas las causas de mortalidad fue de 0,9% (IC 95%; 0,1; 1,8) entre los sujetos tratados con tigeciclina vs. el medicamento de comparación. En un análisis agrupado de estos estudios, basado en un modelo de efectos aleatorios por ensayo de peso, una diferencia de riesgo ajustada de todas las causas de mortalidad fue de 0,6% (95% IC 0,1; 1,2) entre los sujetos tratados con tigeciclina vs. el comparativo. No se observaron diferencias significativas entre tigeciclina y medicamentos de comparación por tipo de infección (ver Tabla 1). No se ha establecido la causa de desequilibrio. En general, las muertes representaron complicaciones de la enfermedad subyacente o progreso de la enfermedad.

Tabla 1: Sujetos con Eventos Adversos que Produjeron la Muerte por Tipo de Infección					
Tipo de Infección	-Tigeciclina-		-Medicamento de Comparación-		Diferencia en el Riesgo*
	n / N	%	n / N	%	% (IC 95%)
IPTBc	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5; 1,9)
IIAc	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0,8 (-0,4; 2,1)
NAC	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3; 2,7)
NN	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,6; 6,4)
No NAV ^a	41/336	12,2	42/345	12,2	0,0 (-5,1; 5,2)
NAV ^a	25/131	19,1	14/122	11,5	7,6 (-2,0; 16,9)
PR	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)
General No Ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,9 (0,1; 1,8)
General Ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,6 (0,1; 1,2)**

IPTBc= Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas; IIAc = Infecciones intraabdominales complicadas; NAC= Neumonía adquirida en comunidad; NN= Neumonía nosocomial; NAV = Neumonía asociada a ventilación mecánica. PR = Patógenos resistentes; IPD = Infección de Pie Diabético.

* Diferencia entre el porcentaje de sujetos que murieron en los grupos de tratamiento con Tygacil y el grupo con el medicamento de comparación. El IC de 95% fue calculado usando el Método de Puntaje de Wilson con continuidad de corrección.

** Total Ajustado (modelo de efectos aleatorios por estudio de peso) diferencia de riesgo estimado e IC del 95%.

^aEstos son subgrupos de la población con NN.

Nota: Los Estudios incluyeron respectivamente 300, 305, 900 sujetos con IPTBc, 301, 306, 315, 316, 400 pacientes con IIAc, 308 y 313 pacientes con NAC; 311 pacientes con NN, 307 [Estudio de resistencia a los patógenos Gram-positivos en pacientes con SARM o *Enterococcus* Resistentes a la Vancomicina], y 319 (IPD con o sin osteomielitis).

Las reacciones adversas más comunes emergentes del tratamiento en sujetos tratados con tigeciclina fueron náusea 29,9% (19,3% leve; 9,2% moderada; 1,4% severa) y vómito 19,9% (12,1% leve; 6,8% moderado; 1,1% severo). En general, náusea o vómito tuvieron ocurrencia temprana (Días 1-2).

La discontinuación de la tigeciclina fue asociada con mayor frecuencia con náusea (1,6%) y vómito (1,3%).

4.9 Sobredosificación

No hay información específica disponible para el tratamiento de sobredosificación con tigeciclina. La administración intravenosa de tigeciclina como única dosis de 300 mg durante 60 minutos en voluntarios sanos resultó en una incidencia aumentada de náusea y vómito. En

estudios de toxicidad realizados en ratones con una única dosis intravenosa de tigeciclina, la mediana de la dosis letal estimada (LD₅₀) era de 124 mg/kg en machos y 98 mg/kg en hembras. En ratas, la LD₅₀ era de 106 mg/kg para ambos sexos. La tigeciclina no es removida en cantidades significativas con la hemodiálisis.

4.10 Abuso y Dependencia

No se ha demostrado el abuso y la dependencia al fármaco, y estos son improbables.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Antibiótico

Gliciliciclina antimicrobiana

Código ATC: J01C AA12

Mecanismo de Acción

La tigeciclina, un antibiótico de la clase de las Gliciliciclinas, inhibe la traducción de las proteínas en las bacterias al unirse a la subunidad ribosomal 30S y bloquear la entrada de las moléculas del amino-acil del ARN_t en el sitio A del ribosoma. Esto impide la incorporación de los residuos del aminoácido en las cadenas peptídicas elongadas. La tigeciclina contiene una molécula glicilamido unida a la posición 9 de la minociclina. Este modelo de sustitución no está presente en ninguna tetraciclina natural o semisintética e imparte ciertas propiedades microbiológicas que trascienden cualquier conocimiento de la actividad *in vitro* e *in vivo* de cualquier derivado de las tetraciclinas conocido. Adicionalmente, la tigeciclina puede superar los dos mecanismos más grandes de resistencia a las tetraciclinas, protección ribosomal y bombas de eflujo. Sin embargo, en estudios recientes, se ha detectado resistencia a la tigeciclina en *Enterobacteriales* y en otros organismos, determinada por una bomba de eflujo y por mutaciones en una proteína ribosómica. La tigeciclina ha mostrado su actividad *in vitro* e *in vivo* contra un amplio espectro de bacterias patógenas. No se ha observado resistencia cruzada entre la tigeciclina y otros antibióticos. En los estudios *in vitro*, no se ha observado antagonismo entre la tigeciclina y otros antibióticos comúnmente utilizados. En general, la tigeciclina se considera bacteriostática. Se observó una reducción de 2-Log del recuento de colonias, a 4 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), con tigeciclina contra *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, y *Escherichia coli*. Sin embargo, la tigeciclina ha mostrado alguna actividad bactericida, y una reducción de 3-Log contra *Neisseria gonorrhoeae*. La tigeciclina ha mostrado además actividad bactericida contra cepas de patógenos respiratorios comunes de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila*.

Susceptibilidad *In Vitro* de las bacterias a la tigeciclina

Para pruebas de dilución en caldo para organismos aerobios, las CIMs deben ser determinadas utilizando un medio de ensayo que esté fresco (<12 horas de preparado). El procedimiento de difusión en disco utiliza discos impregnados con 15 µg de tigeciclina.

Para obtener información específica sobre los criterios de interpretación de las pruebas de susceptibilidad y los métodos de prueba asociados y los estándares de control de calidad reconocidos por la FDA para este medicamento, consulte: <https://www.fda.gov/STIC>.

Para mayor comodidad, los puntos de corte de la FDA se informan en la Tabla 2.

Tabla 2: Puntos de corte de FDA						
Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (mcg/mL)			Difusión del disco (Diámetro de zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluidos los aislamientos resistentes a la meticilina)	≤0,5 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. aparte de <i>S. pneumoniae</i>	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,06 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (aislamiento susceptible a la vancomicina)	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-
Anaerobios ^c	≤4	8	≥16	-	-	-

S = Susceptible; I = Intermedio; R = Resistente

Para la difusión en disco, utilice discos de papel impregnados con 15 µg de tigeciclina.

^a La ausencia actual de aislamientos resistentes impide definir cualquier resultado que no sea "Susceptible". Los aislamientos que arrojen resultados de CIM que sugieran la categoría "No susceptible" deben enviarse al laboratorio de referencia para realizar más pruebas.

^b Tigeciclina ha disminuido la actividad *in vitro* contra *Morganella* spp., *Proteus* spp. y *Providencia* spp.

^c Dilución de agar

Relación PK/PD

Los datos limitados en animales indican que ABC/CIM es el índice farmacodinámico que mejor se relaciona con el resultado. Los estudios farmacodinámicos en humanos indican una relación entre ABC/CIM, la eficacia clínica como también microbiológica.

Susceptibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida para las especies seleccionadas puede variar geográficamente y con el tiempo y es deseable tener información local sobre la resistencia, particularmente cuando se traten infecciones severas.

La siguiente información solamente suministra una guía aproximada de la probabilidad de que el microorganismo sea susceptible o no a la tigeciclina:

Patógeno
<u>Especies comúnmente susceptibles</u>
<u>Aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus</i> spp.† (incluyendo aislamientos resistentes a la vancomicina) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (incluyendo aislados resistentes a la meticilina) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (incluyendo aislados resistentes a la meticilina) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i> †
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobios</u> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycobacterium abscessus</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Patógeno
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella spp</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobios</u> Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> † <i>Parabacteroides distasonis</i>
Microorganismos intrínsecamente resistentes
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Providencia spp</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* indica especies contra las que se considera que la actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en estudios clínicos. † Se ha demostrado actividad en estudios clínicos para <i>Enterococcus faecalis</i> susceptible a la vancomicina; neumococos susceptibles a la penicilina; entre los estreptococos viridans para el grupo <i>Streptococcus anginosus</i> (incluye <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> y <i>S. constellatus</i>); entre <i>Peptostreptococcus spp.</i> para <i>P. micros</i> ; entre <i>Bacteroides spp.</i> para <i>B. fragilis</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>B. ovatus</i> y <i>B. vulgatus</i> .

Datos de Ensayos Clínicos sobre Eficacia

Infecciones de Piel y Tejidos Blandos Complicadas (IPTBc)

Se evaluó la actividad de la tigeciclina en pacientes adultos para el tratamiento de IPTBc en dos estudios multicéntricos, multinacionales, con control activo, doble enmascarados y aleatorizados. Estos estudios compararon la tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguidos por 50 mg cada 12 horas) con vancomicina (1 g IV cada 12 horas)/aztreonam (2g IV cada 12 horas) por 5 a 14 días. Se incluyeron sujetos con infecciones de tejidos blandos profundos complicadas, incluyendo infecciones de heridas y celulitis (≥ 10 cm, requiriendo cirugía/drenaje o con enfermedad de base complicada), abscesos grandes, úlceras infectadas y quemaduras. El punto final de eficacia primario fue la respuesta clínica a la prueba de curación (PDC) indicada en poblaciones coprimarias de pacientes evaluables clínicamente (EC) y en sujetos con intención de tratamiento clínicamente modificada (ITMc). Ver Tabla 3.

Tabla 3. Porcentajes de Curación Clínica de dos Estudios Pivotales en IPTBc después de 5 a 14 Días de Terapia

	Tigeciclina ^a n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam ^b n/N (%)
EC	365/422 (86,5)	364/411 (88,6)
ITMc	429/538 (79,7)	425/519 (81,9)

^a 100 mg inicialmente, seguidos por 50 mg cada 12 horas

^b Vancomicina (1 g IV cada 12 horas)/Aztreonam (2 g IV cada 12 horas)

Los porcentajes de curación clínica de PDC por patógeno, en sujetos evaluables microbiológicamente (EM) con IPTBc se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Porcentajes de Curación Clínica en sujetos con IPTBc^a

Patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Vancomicina/ 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> (susceptible solo a vancomicina)	15/21 (71,4)	19/24 (79,2)	
<i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a meticilina (SASM) ^b	124/137 (90,5)	113/120 (94,2)	
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM) ^b	79/95 (83,2)	46/57 (80,7)	
CA-SARM ^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 Dos estudios Pivotales de infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc) y un Estudio Fase 3 de Patógenos Resistentes.

^b Incluye casos de bacteriemia concurrente.

^c CA-SARM = adquiridos en la comunidad (SARM aislados que portan marcadores moleculares y de virulencia asociados comúnmente con SARM adquirido en la comunidad, incluyendo el elemento SCCmec tipo IV y el gen PVL).

^d Incluye *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*.

En un estudio de sujetos con infección de pie diabético la tigeciclina no cumplía con los criterios de no inferioridad en comparación con ertapenem (Ver Tabla 5). Este ensayo aleatorio, doble ciego, multinacional, multicéntrico que compara tigeciclina (150 mg cada 24 horas) con ertapenem (1 g cada 24 horas, con o sin vancomicina) por hasta 28 días. El punto final de eficacia primaria fue la respuesta clínica de evaluación a la PDC indicada en

poblaciones coprimarias CE e ITMc. El margen de no inferioridad fue de -10% para la diferencia de tasas de cura entre los 2 tratamientos.

Tabla 5. Tasas de Cura Clínica en Sujetos con Infección de Pie Diabética después de hasta 28 días de Terapia

	Tigeciclina ^a n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam ^b n/N (%)
EC	316/408 (77,5) ^c	334/405 (82,5) ^c
ITMc	340/476 (71,4) ^d	363/466 (77,9) ^d

^a 150 mg una vez cada 24 horas.

^b 1 g una vez cada 24 horas.

^c Diferencia Ajustada = -5,5; CI 95% = -11,0; 0,1.

^d Diferencia Ajustada = -6,7; CI 95% = -12,3; -1,1.

Infecciones Intraabdominales Complicadas (IIAc)

Se evaluó la tigeciclina en adultos para el tratamiento de IIAc en dos estudios multicéntricos, multinacionales, con control activo, doble enmascarados y aleatorizados. Estos estudios compararon la tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguidos por 50 mg cada 12 horas) con imipenem/cilastatina (500 mg IV cada 6 horas) por 5 a 14 días. Se incluyeron sujetos con diagnósticos complicados incluyendo apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, absceso intraabdominal, perforación del intestino y peritonitis. El punto final de eficacia primaria fue la respuesta clínica en la PDC para poblaciones coprimarias de sujetos EM y con intención de tratamiento microbiológicamente modificada (ITMm). Ver Tabla 6.

Tabla 6. Porcentajes de Curación Clínica de dos Estudios Pivotaes en IIAc

	Tigeciclina ^a n/N (%)	Imipenem/Cilastatina ^b n/N (%)
EM	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
ITMm	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)

^a 100 mg inicialmente, seguidos por 50 mg cada 12 horas

^b Imipenem/Cilastatina (500 mg cada 6 horas)

En la Tabla 7 se presentan los porcentajes de curación clínica de la PDC por patógeno, en pacientes (EM) con IIAc.

Tabla 7. Porcentajes de Curación Clínica por Patógeno en Sujetos EM con IIAC^a

Patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Imipenem/Cilastatina 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> Susceptible a Meticilina (SASM) ^c	26/28 (92,9)	22/24 (91,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a la Meticilina (SARM) ^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 Dos estudios pivotaes de IIAC y dos estudios fase 3 de patógenos resistentes.

^b Incluye aislamientos productores de BLEE.

^c Incluye casos de bacteriemia concurrente.

^d Incluye *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*.

Neumonía Adquirida en Comunidad (NAC)

Se evaluó tigeciclina en adultos para el tratamiento de NAC en dos estudios (308 y 313) multicéntricos, multinacionales, con control activo, doble ciegos, aleatorizados. Estos estudios compararon la tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguida por 50 mg cada 12 horas) con la levofloxacina (500 mg IV cada 12 o 24 horas). En un estudio (Estudio 308), después de al menos tres días de tratamiento IV, se permitió para ambos grupos de tratamiento un cambio a levofloxacina oral (500 mg diarios). La duración total de la terapia fue de 7 a 14 días. Se incluyeron en el estudio sujetos con NAC que requirieron hospitalización y tratamiento IV. El criterio de valoración primario de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de PDC en las poblaciones coprimarias de los sujetos CE y los sujetos con intención de tratamiento modificados clínicamente (ITMc). Ver Tabla 8. Las tasas de curación clínica en la PDC por patógeno en los sujetos EM se presentan en la Tabla 9.

Tabla 8. Tasas de curación clínica de los dos estudios pivotaes de NAC después de 7 a 14 Días de Tratamiento

	Tigeciclina ^a n/N (%)	Levofloxacina ^b n/N (%)
Integrado		
CE	253/282 (89,7)	252/292 (86,3)
ITMc	319/394 (81,0)	321/403 (79,7)
Estudio 308		
CE	125/138 (90,6)	136/156 (87,2)
ITMc	149/191 (78,0)	158/203 (77,8)
Estudio 313		
CE	128/144 (88,9)	116/136 (85,3)
ITMc	170/203 (83,7)	163/200 (81,5)

^a Inicialmente 100 mg seguido por 50 mg cada 12 horas

^b Levofloxacino (500 mg IV cada 12 o 24 horas); en un estudio (Estudio 308), después de al menos 3 días de tratamiento IV, se permitió para ambos grupos de tratamiento cambiar a levofloxacina oral (500 mg diarios).

Tabla 9. Tasas de curación clínica por patógenos infectantes en sujetos EM con NAC^a

Patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Levofloxacina n/N (%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	18/19 (94,7)	26/27 (96,3)
<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> susceptible a Meticilina (MSSA)	9/12 (75,0)	8/10 (80,0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (solamente susceptible a penicilina) ^b	44/46 (95,7)	39/44 (88,6)

^a Dos estudios pivotaes de NAC

^b Incluye casos de bacteriemia concurrente

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM) y *Enterococcus spp.* Resistente a la Vancomicina (ERV)

En el Estudio 307 se evaluó la tigeciclina en adultos para el tratamiento de varias infecciones serias (IIAc, IPTBc y otras infecciones) debidas a EVR y SARM.

El estudio 307 fue un estudio aleatorizado doble ciego, con controlador activo, multicéntrico, multinacional que evaluó la tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguida por 50 mg cada 12 horas) y la vancomicina (1 g IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a SARM y evaluó también la tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguida por 50 mg cada 12 horas) y linezolid (600 mg IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a ERV durante 7 a 28 días. Se incluyeron en el estudio sujetos con IIAc, IPTBc y otras infecciones. El punto final de eficacia primaria fue la respuesta clínica en la consulta de PDC para las poblaciones coprimarias de los pacientes EM y los sujetos con intención de

tratamiento modificado microbiológicamente. Para conocer las tasas de curación clínica, Ver Tabla 10 para SARM y Tabla 11 para ERV.

Tabla 10. Tasas de curación clínica para SARM obtenidas en el Estudio 307^a de patógenos resistentes después de 7 a 28 días de Tratamiento

	Tigeciclina ^b n/N (%)	Vancomicina ^c n/N (%)
Estudio 307		
EM	70/86 (81,4)	26/31 (83,9)
IIAc	13/14 (92,9)	4/4 (100,0)
IPTBc	51/59 (86,4)	20/23 (87,0)
-ITMc	75/100 (75,0)	27/33 (81,8)
IIAc	13/15 (86,7)	5/6 (83,3)
IPTBc	55/70 (78,6)	20/23 (87,0)

^a El estudio incluyó sujetos con IIAc, IPTc y otras infecciones.

^b Inicialmente 100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas.

^c 1 g IV cada 12 horas.

Tabla 11. Tasas de curación clínica para ERV obtenidas en el Estudio 307^a de Patógenos Resistentes después de 7 a 28 días de Tratamiento

	Tigeciclina ^b n/N (%)	Linezolid ^c n/N (%)
Estudio 307		
EM	3/3 (100,0)	2/3 (66,7)
IIAc	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)
IPTBc	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
ITMc	3/8 (37,5)	2/3 (66,7)
IIAc	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
IPTBc	1/2 (50,0)	2/2 (100,0)

^a El estudio incluyó sujetos con IIAc, IPTBcI y otras infecciones.

^b Inicialmente 100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas.

^c Linezolid (600 mg IV cada 12 horas).

Patógenos Gram-Negativos Resistentes

El Estudio 309 evaluó la tigeciclina en adultos para el tratamiento de varias infecciones serias (IIAc, IPTBc, NAC y otras infecciones) debidas a patógenos gram-negativos resistentes.

El Estudio 309 fue un estudio de etiqueta abierta, multicéntrico, multinacional que evaluó la tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguida por 50 mg cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debido a patógenos gram-negativos resistentes durante 7 a 28 días. Se incluyeron en este estudio sujetos con IIAc, IPTBc, NAC y otras infecciones. El criterio de valoración de eficacia primaria fue la respuesta clínica en la visita para PDC para las poblaciones de pacientes EM y los sujetos con ITMc. Ver Tabla 12.

Tabla 12. Tasas de curación clínica obtenidas en el Estudio 309^a de Patógenos Resistentes para Patógenos Gram-Negativos Resistentes después de 5 a 28 días de Tratamiento Total

		Tigeciclina ^b n/N (%)	Tigeciclina ^b n/N (%)	Tigeciclina ^b n/N (%)
Estudio 309	Todos ^c	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i> spp.
EM	26/36 (72,2)	4/9 (44,4)	5/6 (83,3)	3/4 (75,0)
IIAc	2/2 (100,0) ^d	1/1 (100,0) ^d	1/1 (100,0)	-
IPTBc	20/24 (83,3)	3/5 (60,0)	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)
NAC	0/1 (0,0)	-	-	0/1 (0,0)
ITMc	40/75 (53,3)	5/10 (50,0)	9/13 (69,2)	8/15 (53,3)
IIAc	6/9 (66,7) ^d	2/2 (100,0) ^d	1/1 (100,0)	1/1 (100,0) ^d
IPTBc	27/38 (71,1)	3/5 (60,0)	6/7 (85,7)	7/8 (87,5)
NAC	0/1 (0,0)	-	-	0/1 (0,0)

^a El estudio incluyó sujetos con IIAc, IPTBc, NAC y otras infecciones

^b Inicialmente 100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas

^c Incluye otros patógenos además de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp.

^d Excluye sujetos con control inadecuado de la fuente

Infecciones Micobacterianas de Rápido Crecimiento

En estudios clínicos no controlados y experiencias de uso compasivo en ocho países, 52 sujetos con infecciones micobacterianas de rápido crecimiento (con mayor frecuencia enfermedad pulmonar por *M. abscessus*) se trataron con tigeciclina junto con otros antibióticos. La media y la mediana de las duraciones de los tratamientos fueron aproximadamente 5,5 meses y 3 meses, respectivamente (intervalo: 3 días hasta aproximadamente 3,5 años). Aproximadamente la mitad de los sujetos obtuvo mejoría clínica (es decir, mejora en los signos y síntomas de la enfermedad pulmonar, o sanado de la herida, lesiones cutáneas o nódulos en la enfermedad diseminada). Aproximadamente la mitad de los sujetos requirió de reducciones de dosis o discontinuación del tratamiento debido a náuseas, vómito o anorexia.

Electrofisiología cardíaca

No se detectó ningún efecto significativo de una dosis intravenosa única de tigeciclina 50 mg o 200 mg sobre el intervalo de QTc en el estudio aleatorizado de cuatro grupos controlados por placebo y con control activo durante todo el estudio de QTc en 46 sujetos sanos.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

El promedio de los parámetros farmacocinéticos de tigeciclina para el régimen de dosificación recomendado después de dosis intravenosa única y dosis intravenosas múltiples, se resume en la Tabla 13.

Las infusiones intravenosas de tigeciclina deben administrarse durante 30 a 60 minutos aproximadamente.

Tabla 13. Parámetros Farmacocinéticos promedio de Tigeciclina (CV%)

	Única dosis 100 mg	Múltiple dosis ^c 50 mg c12h
$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/mL) ^a	1,45 (22%)	0,87 (27%)
$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/mL) ^b	0,90 (30%)	0,63 (15%)
ABC (mcg.h/mL)	5,19 (36%)	-
ABC _{0-24h} (mcg.h/mL)	-	4,70 (36%)
C_{min} (mcg/mL)	-	0,13 (59%)
$t_{1/2}$ (h)	27,1 (53%)	42,4 (83%)
CL (L/h)	21,8 (40%)	23,8 (33%)
CL _r (mL/min)	38,0 (82%)	51,0 (58%)
V_{ss} (L)	568 (43%)	639 (48%)

^a infusión de 30 min

^b infusión de 60 min

^c 100 mg iniciales, seguidos por 50 mg cada 12 horas

Absorción

La tigeciclina se administra por vía intravenosa, y por lo tanto tiene 100% de biodisponibilidad.

Distribución

In vitro, la unión de tigeciclina a proteínas plasmáticas ocurre en rangos aproximadamente de 71% a 89% a concentraciones observadas en los estudios clínicos (0,1 a 1,0 mcg/mL). Los estudios de farmacocinética en animales y en humanos han demostrado que la tigeciclina se distribuye fácilmente a los tejidos. En ratas que recibieron dosis única o múltiple de tigeciclina marcada con ¹⁴C, la radioactividad fue bien distribuida en la mayoría de los tejidos, con una mayor exposición total observada en hueso, médula, tiroides, riñón, bazo y glándulas salivares. En humanos, el volumen de distribución en estado estable de la tigeciclina estuvo en promedio entre 500 a 700 L (7 a 9 L/kg), indicando que la tigeciclina se distribuye extensamente más allá del volumen del plasma y en los tejidos humanos.

Dos estudios examinaron el perfil farmacocinético en estado estable de la tigeciclina en tejidos o fluidos específicos de sujetos sanos que recibían 100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas. En un estudio de lavado broncoalveolar, el área bajo la curva ABC_{0-12 h} de tigeciclina (134 mcg.h/mL) en células alveolares fue aproximadamente 77,5 veces mayor que el área bajo la curva ABC_{0-12 h} en el suero de estos sujetos, y el ABC_{0-12 h} (2,28 mcg.h/mL) en fluido epitelial fue aproximadamente 32% mayor que el ABC_{0-12 h} en suero. En un estudio de ampollas cutáneas, el área bajo la curva ABC_{0-12h} (1,61 mcg.h/mL) de tigeciclina en el fluido de la ampolla fue aproximadamente 26% menor que el área bajo la curva ABC_{0-12 h} en el suero de estos sujetos.

En un estudio de dosis única, se administró a los sujetos 100 mg de tigeciclina antes de que fueran sometidos a procedimientos quirúrgicos o médicos para la extracción del tejido. 4 horas después de la administración de tigeciclina, se midieron las concentraciones en las siguientes muestras de tejidos y fluidos: vesícula biliar, pulmón, colon, líquido sinovial y hueso. La tigeciclina alcanzó concentraciones mayores en tejidos versus en el suero de vesícula biliar (38 veces, n=6), pulmón (3,7 veces, n=5) y colon (2,3 veces, n=6). No se ha estudiado la concentración de tigeciclina en estos tejidos después de dosis múltiples.

Metabolismo

La tigeciclina no es metabolizada extensamente. En estudios *in vitro* con tigeciclina utilizando microsomas de hígado humano, trozos de hígado, y hepatocitos condujeron a la formación de solo trazas de metabolitos. En hombres voluntarios sanos recibiendo la tigeciclina radiomarcada con ^{14}C , la tigeciclina fue el material primario radiomarcado recuperado en orina y heces, pero un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina (cada uno no más del 10% de la dosis administrada) también estuvieron presentes.

Eliminación

La recuperación del total de radioactividad en heces y orina siguientes a la administración de tigeciclina radiomarcada con ^{14}C indica que el 59% de la dosis es eliminada por excreción biliar y fecal, y 33% es excretada en orina. Por lo general, la ruta primaria de eliminación de la tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada. La glucuronidación y la excreción renal de la tigeciclina inalterada son rutas secundarias.

La tigeciclina es un sustrato de P-gp basado en un estudio *in vitro* empleando una línea celular con sobreexpresión de P-gp. Se desconoce la contribución potencial del transporte mediado por P-gp a la disposición *in vivo* de la tigeciclina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En un estudio que comparó 10 sujetos con deterioro hepático leve, (Child Pugh A), 10 sujetos con deterioro hepático moderado (Child Pugh B), y cinco sujetos con deterioro hepático severo (Child Pugh C) con 23 sujetos sanos de control, equivalentes en edad y peso, la disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se modificó en los sujetos con deterioro hepático leve. Sin embargo, la depuración sistémica de tigeciclina se redujo en 25%, y la vida media de tigeciclina se prolongó 23% en sujetos con deterioro hepático moderado (Child Pugh B). Adicionalmente, la depuración sistémica de tigeciclina se redujo 55%, y la vida media de tigeciclina se prolongó 43% en sujetos con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Basados en el perfil farmacocinético de la tigeciclina, no se requiere ajuste de la dosis en sujetos con deterioro hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). Sin embargo, en sujetos con deterioro hepático severo (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe reducirse a 100 mg seguidos de 25 mg cada 12 horas. Los sujetos con deterioro hepático severo (Child

Pugh C) deben tratarse con precaución y debe monitorearse para la respuesta al tratamiento (Ver sección 4.2).

Insuficiencia Renal

Un estudio con dosis única comparó 6 sujetos con deterioro renal severo (depuración de creatinina $Cl_{Cr} \leq 30$ mL/min), 4 sujetos con enfermedad renal terminal recibieron tigeciclina 2 horas antes de la hemodiálisis, 4 sujetos con enfermedad renal terminal recibieron tigeciclina después de la hemodiálisis y 6 sujetos sanos de control. El perfil farmacocinético de la tigeciclina no se alteró en ningún grupo de sujetos con deterioro renal, tampoco se removió la tigeciclina con la hemodiálisis. No es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina en sujetos con deterioro renal o en sujetos que están bajo hemodiálisis (ver sección 4.2).

Ancianos

No se observaron diferencias en la farmacocinética de ancianos sanos (n=15, entre 65-75 años; n=13, mayores de 75 años, y sujetos más jóvenes (n=18) recibiendo una dosis única de 100 mg de tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis basado en la edad.

Género

En un análisis agrupado de 38 mujeres y 298 hombres que participaron en estudios farmacológicos clínicos, no hubo diferencia significativa en la media (\pm SD) de depuración de la tigeciclina entre mujeres (20,7 \pm 6,5 L/h), y hombres (22,8 \pm 8,7 L/h). Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis basado en el género.

Raza

En un análisis agrupado de 73 sujetos asiáticos, 53 sujetos negros, 15 sujetos hispánicos, 190 sujetos blancos y 3 sujetos clasificados como “otros”, que participaron en estudios clínicos farmacológicos, no hubo diferencias significativas en la media (\pm SD) de la depuración de tigeciclina entre los asiáticos (28,8 \pm 8,8 L/h), negros (23,0 \pm 7,8 L/h), hispánicos (24,3 \pm 6,5 L/h), blancos (22,1 \pm 8,9 L/h) y “otros” (25,0 \pm 4,8 L/h). Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis basado en la raza.

5.3 Información de Seguridad Preclínica

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de por vida en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la tigeciclina.

Mutagenicidad

No se encontró potencial mutagénico o clastogénico en una serie de ensayos, incluyendo un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células de ovario de hámster Chino (OHC), ensayo *in vitro* de mutación prematura en células de OHC (HGRPT locus), ensayo *in vitro* de mutación prematura en células de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* de micronúcleo.

Toxicidad reproductiva

La tigeciclina no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratas a exposiciones hasta de 4,7 veces la dosis diaria humana basada en el ABC. En ratas hembra, no hubo efectos relacionados con el compuesto, sobre los ovarios o los ciclos estrales a exposiciones hasta 4,7 veces la dosis diaria humana basada en el ABC.

En estudios preclínicos de seguridad, la tigeciclina radiomarcada con ^{14}C atravesó la barrera placentaria y se encontró en tejidos fetales, incluyendo estructuras óseas del feto. La administración de tigeciclina se asoció con una disminución ligera en el peso de los fetos y una mayor incidencia de anomalías menores en el esqueleto (retrasos en la osificación ósea) a exposiciones 4,7 y 1,1 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC en ratas y conejos, respectivamente.

Resultados de estudios en animales que utilizaron tigeciclina radiomarcada con ^{14}C indican que tigeciclina se excreta fácilmente por la leche de ratas que están amamantando a sus crías. Consistente con la biodisponibilidad oral limitada de tigeciclina, existe poca o ninguna exposición sistémica a tigeciclina en cachorros lactantes como consecuencia de la exposición vía leche materna.

Otros

Se ha observado con la tigeciclina una disminución de eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, en asociación con la hipocelularidad de la médula ósea, a exposiciones de 8,1 veces y 9,8 veces la dosis diaria humana basados en el ABC en ratas y perros, respectivamente. Estas alteraciones mostraron ser reversibles después de dos semanas de dosificación.

En estudios preclínicos, la administración intravenosa en bolo de tigeciclina se ha asociado con una respuesta histamínica. Estos efectos fueron observados a exposiciones de 14,3 y 2,8 veces la dosis diaria humana basada en el ABC en ratas y perros, respectivamente.

No se observó evidencia de fotosensibilidad en ratas después de la administración de tigeciclina.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Lactosa Monohidrato, Ácido Clorhídrico, Hidróxido de Sodio, Agua para Inyección, Nitrógeno.

6.2 Incompatibilidades

Las soluciones intravenosas compatibles con la tigeciclina incluyen Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección, USP; Dextrosa al 5% para Inyección, USP y Lactato de Ringer para Inyección, USP.

La tigeciclina es compatible con los siguientes fármacos o diluyentes cuando es usada con Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección, USP o Dextrosa al 5% para Inyección, USP y administrada simultáneamente a través de la misma línea: Amikacina, Dobutamina, Dopamina HCl, Gentamicina, Haloperidol, Lactato de Ringer, Lidocaína HCl, Metoclopramida, Morfina, Norepinefrina, Piperacilina/Tazobactam (Formulación con EDTA), Cloruro de Potasio, Propofol, Ranitidina HCl, Teofilina y Tobramicina.

Los siguientes fármacos no deben administrarse simultáneamente a través de la misma línea de la tigeciclina: Anfotericina B, complejo lipídico de Anfotericina B, Diazepam, Esomeprazol y Omeprazol.

6.3 Período de validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

La tigeciclina debe almacenarse a una temperatura de no mayor a 30°C antes de su reconstitución. Una vez reconstituida la tigeciclina puede ser almacenada a temperatura ambiente no superior a 25 °C hasta por 24 horas (hasta por 6 horas en el vial reconstituido y el tiempo restante en la bolsa de infusión I.V.). Alternativamente, la tigeciclina mezclada con Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección USP, o Dextrosa al 5% para Inyección USP puede ser almacenada en refrigeración entre 2 °C a 8 °C hasta por 48 horas, siendo transferido inmediatamente a la bolsa para infusión I.V. Si las condiciones de almacenamiento son superiores a 25 °C después de la reconstitución, Tygacil debe utilizarse inmediatamente.

La solución reconstituida debe ser transferida posteriormente y diluida para la infusión IV.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Antes de reconstituir: Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C. No congelar.

Después de reconstituido: Conservar a una temperatura no mayor a 25 °C hasta por 24 horas. Si la condición de almacenamiento después de la reconstitución excede los 25 °C, reconstituya y administre inmediatamente. No congelar.

“Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños”

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Presentación Comercial:

Caja x 1, 5 y 10 Frascos viales x 50mg Polvo Liofilizado de 5 mL c/u + inserto.

6.6. Instrucciones para el Uso/Manipulación

El polvo liofilizado debe reconstituirse con 5,3 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección USP, Dextrosa al 5% para Inyección USP, o Lactato de Ringer para Inyección, USP, para alcanzar una concentración de 10 mg/mL de tigeciclina. El vial debe agitarse

suavemente hasta que el fármaco se disuelva. Luego, deben extraerse del vial 5 mL de la solución reconstituida y añadirse a una bolsa para infusión IV de 100 mL. Para una dosis de 100 mg, reconstituir utilizando dos viales en una bolsa para infusión IV de 100 mL. (Nota: el vial contiene un 6% de exceso. Por lo tanto 5 mL de solución reconstituida es equivalente a 50 mg del fármaco). La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja; si no lo es, la solución debe ser descartada. Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para ver si existen partículas suspendidas y cambio en el color (por ejemplo, verde o negro), siempre que la solución y envase lo permitan. Una vez reconstituida, la tigeciclina puede ser almacenada a temperatura ambiente (no superior a 25 °/77 °) hasta por 24 horas (hasta por 6 horas en el vial reconstituido y el tiempo restante en la bolsa para infusión IV). Alternativamente, la tigeciclina reconstituida con Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección USP, o Dextrosa al 5% para Inyección USP puede ser almacenada en refrigeración de 2°C a 8°C hasta por 48 horas siendo trasferida inmediatamente a la bolsa para infusión IV.

Si las condiciones de conservación superan los 25 °C después de la reconstitución, la tigeciclina debe utilizarse de inmediato.

La tigeciclina puede administrarse por vía intravenosa a través de una línea exclusiva o a través de un catéter en Y. Si la misma línea intravenosa se usa para infusión secuencial de varios fármacos, la línea debe limpiarse antes y después de la infusión de tigeciclina con Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección USP, o Dextrosa al 5% para Inyección USP. La inyección debe hacerse con una solución de infusión compatible con la tigeciclina y con cualquier otro(s) fármaco(s) que se administre(n) por esta línea común (ver sección 6.2).

Fabricado por: Wyeth Lederle S.R.L. Catania, Italia

Importado y Distribuido por: Pfizer Cía Ltda., Quito – Ecuador

LLD_Ecu_CDSv28.0_01Feb2022_v1.0