Tygacil
Tigeciclina 50 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Italiana Infusión Intravenosa Únicamente

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

FÓRMULA
Cada frasco ampolla contiene: Tigeciclina 50 mg. Lactosa monohidratada 100 mg. Ácido clorhídrico/Hidróxido de sodio para ajustar pH.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antibiótico de amplio espectro.
Código ATC: J01C AA12

INDICACIONES
La tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos, causadas por cepas sensibles de los microorganismos citados en los siguientes cuadros clínicos.

Infecciones complicadas de piel y faneras causadas por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (sólo aislados sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (aislados sensibles y resistentes a la meticilina), *Streptococcus agalactiae*, grupo *Streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes* y *Bacteroides fragilis*.

Infecciones intraabdominales complicadas causadas por *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (sólo aislados sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (sólo aislados sensibles a la meticilina), grupo *Streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens y Peptostreptococcus micros.

Neumonía adquirida en la comunidad, causada por Streptococcus *pneumoniae* (aislados sensibles a penicilina), incluyendo casos con bacteremia concurrente, *Haemophilus influenzae* (aislados beta-lactamasa negativos) y *Legionella pneumophila*.

Tygacil no está indicado para el tratamiento de infecciones de pie diabético. Un ensayo clínico no logró demostrar la no-inferioridad de TYGACIL para el tratamiento de infecciones de pie diabético.

Tygacil no está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o neumonía asociada a ventilación mecánica. En un ensayo clínico comparativo, se reportó mayor mortalidad y disminución de la eficacia en pacientes tratados con Tygacil (ver Advertencias y Precauciones).

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la eficacia de éste y otros antibióticos, Tygacil deberá emplearse únicamente para tratar infecciones comprobadas o con alta probabilidad de ser causadas por bacterias sensibles.

Una vez obtenido el cultivo y la información de sensibilidad, los mismos deberán ser considerados para determinar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dichos datos, la epidemiología bacteriana y los patrones de sensibilidad locales, contribuirán para la selección empírica del tratamiento.
Deberán obtenerse muestras adecuadas para análisis bacteriológicos a los efectos de aislar e identificar los microorganismos patógenos y determinar su sensibilidad a la tigeciclina. Tygacil puede administrarse como tratamiento empírico inicial antes de conocer los resultados de estos análisis.

La tigeciclina está indicada en niños a partir de 8 años de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones (Ver *Advertencias y Precauciones y Farmacodinamia*):

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc), excluyendo infecciones de pie diabético (Ver *Advertencias y Precauciones*)

- Infecciones complicadas intraabdominales (IIAc)

Tygacil debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que otros antibióticos alternativos no son adecuados (Ver *Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas y Farmacodinamia*)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

La tigeciclina, un antibiótico glicilciclínico, inhibe la traducción de proteínas en las bacterias al unirse a la subunidad ribosómica 30S y bloquear la entrada de moléculas aminoacil ARNt (ARN de transferencia) en el sitio A del ribosoma. De esta forma impide la incorporación de residuos aminoácidos en la elongación de las cadenas peptídicas. La tigeciclina transporta un grupo glicilamido adherido a la posición 9 de la minociclina. El modelo de sustitución no se encuentra en ninguna tetraciclina de origen natural o semisintética y confiere ciertas propiedades microbiológicas que exceden cualquier actividad *in vitro* o *in vivo* conocida de los derivados tetraciclínicos. Además, la tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas, la protección ribosomal y las bombas de eflujo. Sin embargo, en estudios recientes, se ha detectado resistencia a la tigeciclina en *Enterobacterales* y otros organismos, determinada por un mecanismo de bomba de eflujo y por mutaciones en una proteína ribosomal. La tigeciclina ha demostrado actividad *in vitro* e *in vivo* frente a un amplio espectro de bacterias patógenas. No se ha observado resistencia cruzada entre la tigeciclina y otros antibióticos. En estudios *in vitro* no se observaron antagonismos entre la tigeciclina y otros antibióticos comúnmente utilizados. En general la tigeciclina es bacteriostática. Con 4 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), se observó una reducción de 2 log en el recuento de colonias con la tigeciclina contra *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Sin embargo, la tigeciclina ha demostrado cierta actividad bactericida y se ha observado una reducción de 3 log contra *Neisseria gonorrhoeae*. La tigeciclina también ha demostrado actividad bactericida contra cepas respiratorias comunes de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae y Legionella pneumophila*.

Susceptibilidad in vitro de las bacterias a la tigeciclina

Para las pruebas de dilución en caldo para organismos aerobios, las CIM deben determinarse utilizando un medio de prueba fresco (<12 horas). El procedimiento de difusión en disco utiliza discos impregnados con 15 µg de tigeciclina.

Los puntos de corte de la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la zona de inhibición del disco establecidos por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) son los siguientes (Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos). Tablas de puntos de corte para la interpretación de las CIM y diámetros de zona:

Tabla 1. Puntos de corte de EUCAST		
Patógeno	CIM (mg/L)	Diámetro de la zona de inhibición (mm)
	≤S (Susceptible)/ >R (Resistente)	**≥S (Susceptible)/ <R (Resistente)**
Enterobacterales (antes *Enterobacteriaceae*): *Escherichia coli y Citrobacter koseri*: (†)	≤ 0,5 / > 0,5	≥ 18 / < 18(*)
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 / > 0,5	≥ 19 / < 19
Enterococcus faecalis	≤ 0,25 / > 0,25	≥ 20 / < 20
Enterococcus faecium	≤ 0,25 / > 0,25	≥ 22 / < 22
Streptococcus grupos A, B, C y G	≤ 0,125 / > 0,125	≥ 19 / < 19
PK/PD (No relacionada con especies)		
≤ 0,5 /> 0,5		-

(†) Para otros *Enterobacterales*, la actividad de la tigeciclina varía de insuficiente en *Proteus* spp., *Morganella morganii y Providencia* spp. a variable en otras especies.

(*) Puntos de corte de diámetro de zona validados solo para *E. coli*. Para *C. koseri* utilice el método CIM.

Para las bacterias anaerobias existe evidencia clínica de eficacia en infecciones intraabdominales polimicrobianas, pero no hay correlación entre los valores de la CIM, los datos de PK/PD y el resultado clínico. Por lo tanto, no se proporciona un punto de corte para la susceptibilidad.

Los rangos de control de calidad para las pruebas de susceptibilidad de EUCAST se encuentran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Rangos aceptables de control de calidad para pruebas de susceptibilidad (EUCAST)

Microorganismo	Rango de CIM (mg/L)	Rango de diámetro de la zona de inhibición (mm)
Escherichia coli ATCC 25922	0,03-0,25	20-27
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,03-0,25	19-25
Enterococcus faecalis ATCC 29212	0,03-0,125	20-26
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,016-0,125	24-30

ATCC = Colección americana de cultivos tipo

Relación PK/PD

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

Susceptibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográfica y temporalmente para las especies seleccionadas, por lo que es aconsejable obtener información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones severas. La información a continuación proporciona sólo una orientación aproximada sobre la probabilidad de que el microorganismo sea o no sensible a la tigeciclina.

Patógeno
Especies comúnmente susceptibles
Aerobios Gram-positivos *Enterococcus* spp.† (incluyendo aislamientos resistentes a la vancomicina) *Listeria monocytogenes* *Staphylococcus aureus** (incluyendo aislamientos resistentes a la meticilina) *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo aislamientos resistentes a la meticilina) *Staphylococcus haemolyticus* *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pyogenes** *Streptococcus pneumoniae*† *Estreptococos* grupo *viridans*† Aerobios Gram-negativos *Aeromonas hydrophila* *Citrobacter freundii** *Citrobacter koseri* *Escherichia coli** *Haemophilus influenzae** *Legionella pneumophila** *Moraxella catarrhalis** *Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida* Anaerobios *Clostridioides difficile* *Clostridium perfringens** *Peptostreptococcus* spp.† *Porphyromonas* spp. *Prevotella* spp.

Patógeno
Otros microorganismos *Chlamydia pneumoniae* *Mycobacterium abscessus* *Mycobacterium chelonae* *Mycobacterium fortuitum* *Mycoplasma pneumoniae*
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios Gram-negativos *Acinetobacter baumannii* *Enterobacter cloacae** *Klebsiella aerogenes* *Klebsiella oxytoca** *Klebsiella pneumoniae** *Morganella morganii* *Salmonella* spp *Serratia marcescens* *Shigella* spp *Stenotrophomonas maltophilia* Anaerobios *Grupo Bacteroides fragilis*† *Parabacteroides distasonis*
Organismos inherentemente resistentes
Aerobios Gram-negativos *Providencia* spp *Proteus* spp. *Pseudomonas aeruginosa*

* 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 *Enterococcus faecalis* sensible a la vancomicina; *neumococos* sensibles a la penicilina; entre los estreptococos viridans para el grupo *Streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus, S. intermedius y S. constellatus*); entre *Peptostreptococcus spp.* para *P. micros*; entre *Bacteroides spp*. para *B. fragilis, B, thetaiotaomicron, B. uniformis, B. ovatus* y *B. vulgatus.*

Datos de ensayos clínicos sobre eficacia

Infecciones complicadas de piel y faneras

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y faneras en dos estudios aleatorizados, doble ciego, con control activo, multicéntricos y multinacionales. Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg cada 12 horas) con vancomicina (1 g IV cada 12 horas)/aztreonam (2 g IV cada 12 horas) durante 5 a 14 días. Se incluyeron pacientes con infecciones complicadas de tejido blando profundo, como infección de heridas y celulitis (≥10 cm, que requerían cirugía/drenaje o con enfermedad subyacente complicada), abscesos mayores, úlceras infectadas y quemaduras. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en las poblaciones coprimarias de pacientes clínicamente evaluables (CE) y por intención de tratar clínicamente modificada (c-mITT). Ver Tabla 3.

Tabla 3. Índices de curación clínica de dos estudios centrales en infecciones complicadas de piel y faneras después de 5 a 14 días de tratamiento

	Tigeciclina[a] n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam[b] n/N (%)
CE	365/422 (86,5)	364/411 (88,6)
c-mITT	429/538 (79,7)	425/519 (81,9)

[a] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas
[b] Vancomicina (1 g IV cada 12 horas)/Aztreonam (2 g IV cada 12 horas)

Los índices de curación clínica por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas de piel y faneras se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Índices de curación clínica por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas de piel y faneras[a]

Patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N (%)
Escherichia coli	29/36 (80,6)	26/30 (86,7)
Enterobacter cloacae	10/12 (83,3)	15/15 (100)
Enterococcus faecalis (solo sensibles a la vancomicina)	15/21 (71,4)	19/24 (79,2)
Staphylococcus aureus sensible a la meticilina (SAMS)[b]	124/137 (90,5)	113/120 (94,2)
Staphylococcus aureus resistente a la meticilina *(SAMR)*[b]	79/95 (83,2)	46/57 (80,7)
SAMR de la comunidad[c]	*13/20 (65,0)*	10/12 (83,3)
Streptococcus agalactiae	8/8 (100)	11/14 (78,6)
Grupo *Streptococcus anginosus*[d]	17/21 (81,0)	9/10 (90,0)
Streptococcus pyogenes	31/32 (96,9)	24/27 (88,9)
Bacteroides fragilis	7/9 (77,8)	4/5 (80,0)

[a] Dos estudios en infecciones complicadas de piel y faneras y dos estudios de Fase 3 de bacterias resistentes

[b] Incluye casos de bacteriemia concomitante

[c] SAMR de la comunidad= aislamientos de SAMR que portan marcadores moleculares y de virulencia comúnmente asociados con SAMR adquirido en la comunidad, incluido el elemento SCCmec tipo IV y el gen pvl

[d] Incluye *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*

La tigeciclina no cumplió con los criterios de no-inferioridad en comparación con ertapenem en un estudio de sujetos con infección de pie diabético (Ver Tabla 5). Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multinacional, multicéntrico, que comparó tigeciclina, (150 mg cada 24 horas) con ertapenem (1 g cada 24 horas, con o sin vancomicina) por 28 días. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la evaluación de curación en las poblaciones co-primarias de pacientes clínicamente evaluables (CE) y por intención de tratar clínicamente modificada (c-mITT). El margen de no-inferioridad fue de -10% para la diferencia en las tasas de curación entre los 2 tratamientos.

Tabla 5. Índices de curación clínica en sujetos con Infección de Pie Diabético después de 28 días de tratamiento

	Tigeciclina[a] n/N (%)	Ertapenem[b](+/-Vancomicina) n/N (%)
CE	316/408 (77,5%)[c]	334/405 (82,5%)[c]
c-mITT	340/476 (71,4%)[d]	363/466 (77,9%)[d]

[a] 150 mg cada 24 horas

[b] 1 g cada 24 horas

[c] Diferencia ajustada: -5,5;95% CI = -11,0, 0,1

[d] Diferencia ajustada: -6,7;95% CI = -12,3, -1,1

Infecciones intraabdominales complicadas

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con principios activos, multicéntricos y multinacionales. Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con imipenem/cilastatina (500 mg IV cada 6 horas) durante 5 a 14 días. Se incluyeron pacientes con diagnósticos complicados como apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, absceso intraabdominal, perforación del intestino y peritonitis. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en las poblaciones co-primarias de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (m-mITT). Ver Tabla 6.

Tabla 6. Índices de curación clínica de dos estudios centrales en infecciones intraabdominales complicadas

	Tigeciclina[a] n/N (%)	Imipenem/Cilastatina[b] n/N (%)
ME	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
m-mITT	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)

[a] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

[b] Imipenem/Cilastatina (500 mg cada 6 horas)

La Tabla 7 presenta los índices de curación clínica por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones intraabdominales complicadas

Tabla 7. Índices de curación clínica por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones intraabdominales complicadas [a]

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

[a] Dos estudios centrales en infecciones complicadas intraabdominales y dos estudios de Fase 3 de bacterias resistentes
[b] Incluye aislamientos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)
[c] Incluye casos de bacteriemia concurrente
[d] Incluye *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*

Neumonía adquirida en la comunidad

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con principios activos, multicéntricos y multinacionales (Estudios 308 y 313). Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con levofloxacina (500 mg IV cada 12 o 24 horas). En uno de los estudios (Estudio 308), después de por lo menos 3 días de tratamiento IV, se permitió cambiar a levofloxacina oral (500 mg diarios) en ambos brazos de tratamiento. La duración total del tratamiento fue de 7 a 14 días. Estos estudios incluyeron pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requerían hospitalización y tratamiento IV. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en la población co-primaria de pacientes clínicamente evaluables (CE) y por intención de tratar clínicamente modificada (c-mITT). Ver Tabla 8. Los índices de curación clínica por patógeno en los sujetos microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 9.

Tabla 8. Índices de curación clínica de dos estudios centrales en neumonía adquirida en la comunidad después de 7 a 14 días totales de tratamiento.

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

[a] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas.
[b] Levofloxacina (500 mg IV cada 12 ó 24 horas); en el Estudio 308, después de por lo menos 3 días de tratamiento IV, se permitió cambiar a levofloxacina oral (500 mg diarios) en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 9. Índices de curación clínica por patógeno en sujetos microbiológicamente evaluables con neumonía adquirida en la comunidad [a].

Patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Levofloxacina n/N (%)
Chlamydia pneumoniae	18/19 (94,7)	26/27 (96,3)
Haemophilus influenzae	14/17 (82,4)	13/16 (81,3)
Legionella pneumophila	10/10 (100,0)	6/6 (100,0)

Moraxella catarrhalis	3/3 (100,0)	3/5 (60,0)
Micoplasma pneumoniae	37/39 (94,9)	44/48 (91,7)
Staphylococcus aureus sensible a la meticilina (SAMS)	9/12 (75,0)	8/10 (80,0)
Streptococus pneumoniae (solo sensibles a la penicilina)[b]	44/46 (95,7)	39/44 (88,6)

[a] Dos estudios centrales en NAC

[b] Incluye casos de bacteriemia concurrente

***Enterococcus* spp. resistentes a la vancomicina (EVR) y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR)**

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de diversas infecciones serias (infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones) debidas a EVR y SAMR en el Estudio 307. El Estudio 307 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principios activos, multicéntrico y multinacional que comparó tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con vancomicina (1 g IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) y tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con linezolid (600 mg IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a Enterococos resistentes a la vancomicina (EVR) durante 7 a 28 días. Se incluyeron pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en las poblaciones co-primarias de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (m-mITT). Ver Tabla 10 para SAMR y Tabla 11 para EVR.

Tabla 10. Índices de curación clínica del Estudio 307[a] de patógenos resistentes para SAMR después de 7 a 28 días de tratamiento

	Tigeciclina[b] n/N (%)	Vancomicina[c] n/N (%)
Estudio 307		
ME	70/86 (81,4)	26/31 (83,9)
Infecciones intraabdominales complicadas	13/14 (92,9)	4/4 (100,0)
Infecciones complicadas de piel y faneras	51/59 (86,4)	20/23 (87,0)
m-mITT	75/100 (75,0)	27/33 (81,8)
Infecciones intraabdominales complicadas	13/15 (86,7)	5/6 (83,3)
Infecciones complicadas de piel y faneras	55/70 (78,6)	20/23 (87,0)

[a] El estudio incluyó a pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones

[b] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

[c] 1 g IV cada 12 horas

Tabla 11. Índices de curación clínica del Estudio 307[a] de patógenos resistentes para EVR después de 7 a 28 días de tratamiento

Estudio 307	Tigeciclina[b] n/N (%)	Linezolid[c] n/N (%)
ME	3/3 (100,0)	2/3 (66,7)
Infecciones intraabdominales complicadas	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)
Infecciones complicadas de piel y faneras	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
m-mITT	3/8 (37,5)	2/3 (66,7)
Infecciones intraabdominales complicadas	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
Infecciones complicadas de piel y faneras	1/2 (50,0)	2/2 (100,0)

[a] El estudio incluyó pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, y otras infecciones.

[b]100 mg inicialmente, seguido de 50 mg cada 12 horas

[c] Linezolid (600 mg IV cada 12 horas)

Microorganismos patógenos gram-negativos resistentes

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de diversas infecciones serias (infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones) debidas a microorganismos patógenos gram-negativos resistentes en el Estudio 309.

El Estudio 309 fue un estudio abierto, multicéntrico y multinacional que evaluó a la tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes gram-negativos resistentes durante 7 a 28 días. Se incluyeron pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en las poblaciones co-primarias

de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (m-mITT). Ver Tabla 12.

Tabla 12. Índices de curación clínica del Estudio 309[a] de patógenos gram-negativos resistentes después de 5 a 28 días de tratamiento

		Tigeciclina[b] n/N (%)	Tigeciclina[b] n/N (%)	Tigeciclina[b] n/N (%)
Estudio 309	Todos[c]	*E. coli*	*Klebsiella pneumoniae*	*Enterobacter* sp.
ME	26/36 (72,2)	4/9 (44,4)	5/6 (83,3)	3/4 (75,0)
Infecciones intraabdominales complicadas	2/2 (100,0[d])	1/1 (100,0)[d]	1/1 (100,0)	-
Infecciones complicadas de piel y faneras	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)
ITm-m	40/75 (53,3)	5/10 (50,0)	9/13 (69,2)	8/15 (53,3)
Infecciones intraabdominales complicadas	6/9 (66,7)[d]	2/2 (100,0)[d]	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)[d]
Infecciones complicadas de piel y faneras	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 a pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones

[b] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

[c] Incluye otros gérmenes además de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp.

[d] Excluye pacientes con control inadecuado del foco

Infecciones micobacterianas de crecimiento rápido

En estudios clínicos sin grupos de control y en la experiencia de uso compasivo en 8 países, se administró tigeciclina, junto con otros antibióticos, a 52 pacientes con infecciones micobacterianas de crecimiento rápido (la enfermedad pulmonar por *M. abscessus* fue la más frecuente). La duración media y mediana del tratamiento fue de aproximadamente 5½ meses y 3 meses, respectivamente (rango: 3 días a aproximadamente 3½ años). Alrededor de la mitad de los pacientes alcanzaron mejoría clínica (es decir, mejoría de signos y síntomas de la enfermedad pulmonar, o cicatrización de heridas, lesiones cutáneas, o de nódulos en la enfermedad diseminada). En alrededor de la mitad de los pacientes se necesitó reducir la dosis o suspender el tratamiento debido a náuseas, vómitos o anorexia.

Población pediátrica

En el marco de un estudio abierto con dosis múltiples ascendentes, se les administró tigeciclina (0,75, 1 ó 1,25 mg/kg) a 39 niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con IIAc o IPTBc. Todos los pacientes recibieron tigeciclina por vía intravenosa durante un periodo mínimo de 3 días consecutivos y hasta un máximo de 14 días consecutivos, con la opción de cambiar a un tratamiento antibiótico oral en el día 4 o después.
La curación clínica se evaluó entre 10 y 21 días tras la administración de la última dosis del tratamiento. En la tabla siguiente se resumen los resultados de la respuesta clínica de la población de análisis por intención de tratar modificada (mITT).

Eficacia clínica, población mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicación	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
IIAc	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
IPTBc	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Total	9/10 (90,0)	8/13 (62,0 %)	12/16 (75,0)

Los datos de eficacia enumerados deben interpretarse con cautela, puesto que en este estudio se permitió la administración concomitante de antibióticos. Asimismo, también es preciso tener en consideración el reducido número de pacientes.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado de 4 ramas cruzadas, controlado con placebo en 46 sujetos sanos con una dosis única intravenosa de tigeciclina 50 mg o 200mg, no se observaron alteraciones del intervalo QTc.

FARMACOCINÉTICA

La Tabla 13 presenta los parámetros farmacocinéticos medios de la tigeciclina para este régimen posológico después de dosis intravenosas únicas y múltiples.

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

Tabla 13. Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de tigeciclina

	Dosis única de 100 mg	Dosis múltiples de [c] 50 mg cada 12 horas
C_{max} (μg/mL)[a]	1,45 (22%)	0,87 (27%)
C_{max} (μg/mL)[b]	0,90 (30%)	0,63 (15%)
ABC (μg·h/mL)	5,19 (36%)	-
ABC_{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] infusión de 30 minutos

[b] infusión de 60 minutos

[c] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

ABC: Área Bajo la Curva

Absorción

La tigeciclina se administra por vía intravenosa y por consiguiente tiene el 100% de biodisponibilidad.

Distribución

La unión *in vitro* de la tigeciclina a las proteínas plasmáticas oscila entre aproximadamente el 71% y 89% en las concentraciones observadas en estudios clínicos (0,1 a 1,0 μg/mL). Los estudios farmacocinéticos en animales y seres humanos demostraron que la tigeciclina se distribuye rápidamente a los tejidos. En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de tigeciclina marcada con C^{14}-tigeciclina, se observó una buena distribución de la radioactividad a la mayoría de los tejidos, con la mayor exposición en huesos, médula ósea, glándula tiroidea, riñón, bazo y glándula salival. En los seres humanos el volumen de distribución de la tigeciclina en estado estable alcanzó un promedio de 500 a 700 litros (7 a 9 litros/kg), lo cual indica que la tigeciclina se distribuye ampliamente por fuera del volumen plasmático y en los tejidos de los seres humanos.

Dos estudios examinaron el perfil farmacocinético en estado estable de la tigeciclina en tejidos o humores específicos de voluntarios sanos que recibieron 100 mg de tigeciclina seguidos de 50 mg cada 12 horas. En un estudio de lavado broncoalveolar, el ABC_{0-12h} (134 μg·h/mL) de la tigeciclina en células alveolares fue de aproximadamente 77,5 veces superior que el ABC_{0-12h} sérica de dichos sujetos y el ABC_{0-12h} (2,28 μg·h/mL) en el líquido epitelial fue de aproximadamente un 32% más elevada que el ABC_{0-12h} sérica. En un estudio de flictenas cutáneas, el ABC_{0-12h} (1,61 μg·h/mL) de la tigeciclina en el líquido contenido en la ampolla fue aproximadamente un 26% inferior que el ABC_{0-12h} sérica de los sujetos.

En un estudio de dosis única, se administró 100 mg de tigeciclina a los sujetos antes de la cirugía programada o procedimiento médico para la extracción de tejido. Después de 4 horas de la administración de tigeciclina, se determinaron las concentraciones en tejido en las siguientes muestras tisulares y humorales: vesícula biliar, pulmón, colon, líquido sinovial y hueso. La tigeciclina alcanzó mayores concentraciones en tejidos versus suero en la vesícula biliar (38 veces superior, n=6), pulmón (3,7 veces, n=5), y colon (2,3 veces, n=6). No se ha determinado la concentración de tigeciclina en estos tejidos después de dosis múltiples.

Metabolismo

La tigeciclina no se metaboliza en forma extensa. Los estudios *in vitro* con tigeciclina que emplearon microsomas de hígado humano , porciones de hígado y hepatocitos condujeron a la formación de sólo mínimas cantidades de metabolitos. En hombres sanos que recibieron C^{14}-tigeciclina, la tigeciclina fue el principal material marcado con C^{14} recuperado en la orina y heces, aunque también se observó presencia de un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina (cada uno en no más del 10% de la dosis administrada).

Eliminación

La recuperación de la radioactividad total en heces y orina luego de la administración de C^{14} -tigeciclina indica que el 59% de la dosis se elimina por excreción biliar/fecal y el 33% se excreta en la orina. En síntesis, la vía principal de eliminación de la tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada. La glucuronización y la excreción renal de tigeciclina inalterada son vías secundarias.
La tigeciclina es un sustrato de la P-gp basado en un estudio *in vitro* usando una línea celular que sobreexpresa P-gp. Aún no se conoce la contribución potencial de transporte de P-gp mediada por la disposición *in vivo* de la tigeciclina.

Poblaciones especiales
Insuficiencia hepática
En un estudio que comparó 10 pacientes con disfunción hepática leve (Child Pugh A), 10 pacientes con disfunción hepática moderada (Child Pugh B) y 5 pacientes con disfunción hepática severa (Child Pugh C) contra 23 controles sanos de igual edad y peso, el comportamiento farmacocinético de una dosis única de tigeciclina no se vio alterado en los pacientes con compromiso hepático leve. Sin embargo, el clearance sistémico de la tigeciclina se redujo en un 25% y su vida media se prolongó en un 23% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). Además, el clearance sistémico de la tigeciclina se redujo en un 55% y su vida media se prolongó en un 43% en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).
En base al perfil farmacocinético de la tigeciclina, no es necesario ajustar la dosis en pacientes (incluyendo pacientes pediátricos) con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A y Child Pugh B). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), deberá reducirse la dosis de tigeciclina en un 50%. La dosis para adultos debe ser 100 mg seguida de 25 mg cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), se recomienda precaución y monitoreo de la respuesta al tratamiento. (Ver *Posología y Forma de administración*, *Pacientes con compromiso hepático*).

Insuficiencia renal
Un estudio de dosis única comparó seis pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $Cl_{Cr} \leq 30$ mL/min), cuatro pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina 2 horas antes de la hemodiálisis, cuatro pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina después de la hemodiálisis, y seis controles sanos. El perfil farmacocinético de la tigeciclina no sufrió alteraciones significativas en ninguno de los grupos de pacientes con deterioro renal y la tigeciclina tampoco fue eliminada por la hemodiálisis. No es necesario ajustar la dosis de tigeciclina en pacientes con compromiso renal o en pacientes bajo hemodiálisis. (Ver *Posología y Forma de administración*, *Pacientes con compromiso renal*).

Ancianos
No se observaron diferencias farmacocinéticas significativas entre ancianos sanos (n=15, edad 65-75; n=13, edad >75) y sujetos más jóvenes (n=18) que recibieron una dosis única de 100 mg de tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en base a la edad.

Población pediátrica
La farmacocinética de tigeciclina se ha investigado en dos estudios. El primer estudio incluyó niños de edades entre 8 - 16 años (n=24) que recibieron dosis únicas de tigeciclina (0,5, 1 ó 2 mg/kg, hasta una dosis máxima de 50 mg, 100 mg y 150 mg, respectivamente) administradas por vía intravenosa durante 30 minutos. El segundo estudio se realizó en niños de edades entre 8 y 11 años que recibieron dosis múltiples de tigeciclina (0,75, 1ó 1,25 mg/kg hasta una dosis máxima de 50 mg) administradas por vía intravenosa durante 30 minutos cada 12 horas. En estos estudios no se administraron dosis de carga. Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la tabla que aparece a continuación:

Dosis normalizada a 1 mg/kg Media ± DS de Tigeciclina C_{max} y ABC en niños

Edad (años)	N	C_{max} (ng/mL)	ABC (ng•h/mL)*
Dosis única			
8 - 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Dosis múltiple			
8 - 11	42	1911± 3032	2404 ± 1000

*Dosis única $ABC_{0-\infty}$ y dosis múltiple ABC_{0-12}

El ABC_{0-12} de referencia en adultos tras las dosis recomendadas de 100 mg de carga y 50 mg cada 12 horas fue aproximadamente 2500 ng•h/mL

El análisis farmacocinético de la población de ambos estudios identificó el peso corporal, como una covariable que afecta al aclaramiento de la tigeciclina en niños de 8 años de edad y mayores. Por tanto, es probable que una pauta posológica de 1,2 mg/kg de tigeciclina cada 12 horas (hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas) para niños de 8 a <12 años de edad y de 50 mg cada 12 horas para adolescentes de 12 a <18 años de edad, produzca exposiciones comparables a las observadas en adultos con la pauta aprobada.
En estos estudios, en algunos niños se observaron valores de C_{max} superiores a los de los adultos. Por consiguiente, se debe prestar atención a la velocidad de perfusión de la tigeciclina en niños y adolescentes.

Sexo
En un análisis combinado de 38 mujeres y 298 hombres que participaron en estudios farmacológicos clínicos, no se observaron diferencias significativas en el clearance medio (±DS) de la tigeciclina entre las mujeres (20,7±6,5 L/h) y los hombres (22,8±8,7 L/h). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en base al sexo.

Raza
En un análisis combinado de 73 sujetos asiáticos, 53 de raza negra, 15 hispanoamericanos, 190 caucásicos y 3 sujetos clasificados como "otros" que participaron en estudios farmacológicos clínicos, no se observaron diferencias significativas en el clearance medio (±DS) de la tigeciclina entre los sujetos asiáticos (28,8±8,8 L/h), negros (23,0±7,8 L/h), hispanoamericanos (24,3±6,5 L/h), caucásicos (22,1±8,9 L/h) y "otros" sujetos (25,0±4,8 L/h). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en base a la raza.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
El régimen posológico recomendado de tigeciclina es una dosis inicial de 100 mg, seguido de 50 mg cada 12 horas. Las infusiones intravenosas (IV) de tigeciclina deberán administrarse durante aproximadamente 30 a 60 minutos cada 12 horas.
La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para infecciones complicadas de piel y faneras o para infecciones intraabdominales complicadas es de 5 a 14 días. La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para neumonía adquirida en la comunidad es de 7 a 14 días. La duración del tratamiento dependerá de la severidad y localización de la infección, de la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Niños y adolescentes (de 8 a 17 años de edad)
Tigeciclina solo se debe utilizar para el tratamiento de pacientes de 8 años de edad y mayores, después de haber consultado a un médico con la debida experiencia en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

- Niños de 8 a <12 años de edad: 1,2 mg/kg de tigeciclina por vía intravenosa cada 12 horas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días.
- Adolescentes de 12 a <18 años de edad: 50 mg de tigeciclina cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días.

Tygacil no debe ser utilizado en niños menores de 8 años de edad debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en este grupo de pacientes, y a la decoloración de los dientes (Ver *Reacciones Adversas y Farmacodinamia*).

Pacientes con compromiso renal
No es necesario ajustar la dosis de tigeciclina en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes bajo hemodiálisis. (Ver *Farmacocinética, Insuficiencia renal*).

Pacientes con compromiso hepático
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con compromiso hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). En base al perfil farmacocinético de la tigeciclina en pacientes (incluyendo pediátricos) con compromiso hepático severo (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe reducirse en un 50%. La dosis para adultos debe reducirse a 25 mg cada 12 horas administrados tras la dosis inicial de 100 mg. Se recomienda precaución y monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (ver *Farmacocinética, Insuficiencia hepática*).

Ancianos
En el análisis conjunto de 3.900 sujetos que recibieron tigeciclina en estudios clínicos de Fase 3 y 4, 1026 tenían 65 años o más. De éstos, 419 tenían 75 años o más. No se observaron diferencias de seguridad entre estos sujetos, y sujetos más jóvenes. No se requieren ajustes posológicos en los ancianos o en pacientes de edad avanzada.

Raza y sexo

No se requieren ajustes posológicos en base a la raza o sexo. (Ver *Farmacocinética*)

Forma de administración
Tigeciclina se debe administrar únicamente mediante infusión intravenosa durante 30-60 minutos (ver Advertencias y *Precauciones*). En el caso de los pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración (Ver *Advertencias y Precauciones*).

PREPARACION
El polvo liofilizado debe reconstituirse con 5,3 mL de solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9%, USP o solución parenteral de dextrosa al 5%, USP o solución parenteral de Ringer-lactato USP para obtener una concentración de 10 mg/mL de tigeciclina. El frasco ampolla deberá moverse suavemente hasta que el polvo se disuelva.
Extraer 5 mL de la solución reconstituida del frasco ampolla y agregarlos a una bolsa IV de 100 mL para infusión. Para la preparación de una dosis de 100 mg, emplear dos frascos ampolla para la reconstitución agregándolos a una bolsa IV de 100 mL. (Nota: El frasco ampolla contiene un 6% de excedente. Por lo tanto, 5 mL de solución reconstituida equivalen a 50 mg del medicamento). La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja, de lo contrario, deberá descartarse. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de partículas y decoloración (por ejemplo, verde o negro) antes de su administración, cuando la solución y el envase lo permitan. Una vez reconstituida, la tigeciclina puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco ampolla y el tiempo restante en la bolsa IV). La tigeciclina mezclada con solución parenteral de cloruro de sodio 0,9% USP o solución parenteral de dextrosa 5% USP, también puede conservarse en la heladera entre 2°C y 8°C durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida a la bolsa IV.
La tigeciclina puede administrarse por vía intravenosa a través de una línea exclusiva o un sitio en Y. Si se utiliza la misma línea intravenosa para la infusión sucesiva de varios medicamentos, deberá enjuagarse la línea antes y después de la infusión de tigeciclina con solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% USP, o de dextrosa al 5% USP. La inyección deberá prepararse con una solución para infusión compatible con tigeciclina o con cualquier otro medicamento o medicamentos administrados a través de esta línea en común. (Ver *Compatibilidades, incompatibilidades*).

COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES
Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% USP, solución parenteral de dextrosa al 5% USP y solución parenteral de Ringer-lactato USP.
La tigeciclina es compatible con los siguientes medicamentos o diluyentes cuando se utiliza con solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% USP o solución parenteral de dextrosa al 5% USP y se administra simultáneamente a través de la misma vía: amicacina, dobutamina, clorhidrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, Ringer-lactato, clorhidrato de lidocaína, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina/tazobactam (formulación con EDTA), cloruro de potasio, propofol, clorhidrato de ranitidina, teofilina y tobramicina.
Los siguientes medicamentos no deben administrarse simultáneamente a través de la misma vía con tigeciclina: anfotericina B, anfotericina B complejo lipídico, diazepam, esomeprazol y omeprazol.

CONTRAINDICACIONES
La administración de tigeciclina está contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad a la tigeciclina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Se ha observado un aumento de la mortalidad por todas las causas en los estudios clínicos de fase 3 y 4 en pacientes tratados con tigeciclina versus pacientes tratados con el comparador. En un análisis combinado del total de los 13 estudios de fase 3 y 4 que incluyeron un comparador , se produjeron decesos en el 4,0% (150/3788) de los pacientes que recibieron tigeciclina y en el 3,0% (110/3646) de los pacientes que recibieron agentes comparativos con una diferencia de riesgo no ajustado de 0,9% (IC95%: 0,1; 1,8). En un análisis combinado de estos estudios, basado en un modelo de efectos aleatorios por ponderación de estudios, la diferencia del riesgo ajustado por todas las causas de mortalidad fue de 0,6% (IC95%: 0,1; 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con agentes comparativos. No se ha establecido la causa de este aumento. Deberá tenerse en cuenta este aumento por todas las causas al seleccionar entre las opciones de tratamiento (Ver *Reacciones Adversas).*

Se han informado reacciones anafilácticas/anafilactoides con casi todos los antibióticos, incluida la tigeciclina, que pueden representar riesgo de vida.

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

Los resultados de los estudios con Tygacil en ratas demostraron decoloración ósea. La tigeciclina puede asociarse con decoloración permanente de los dientes en humanos durante el desarrollo dentario.
La colitis pseudomembranosa ha sido asociada con casi todos los antibióticos y su severidad puede variar desde leve hasta poner en peligro la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos.

Se recomienda precaución cuando se considere la monoterapia con Tygacil en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas secundarias a perforación intestinal clínicamente evidente. En estudios de Fase 3 y 4 en infecciones intraabdominales complicadas (n=2775), 140/1382 pacientes tratados con tigeciclina y 142/1393 pacientes tratados con el comparador, presentaron perforaciones intestinales. De estos sujetos, 8/140 tratados con tigeciclina y 8/142 tratados con el comparador, desarrollaron sepsis/shock séptico. La relación de este resultado con el tratamiento no pudo ser establecida.
Se han registrado casos aislados de disfunción hepática significativa e insuficiencia hepática en pacientes tratados con tigeciclina.

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos tetraciclínicos y pueden tener efectos adversos similares. Tales efectos pueden incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis y acción antianabólica (que ha derivado en elevación la urea en sangre, azoemia, acidosis e hiperfosfatemia).

Se ha registrado (en forma infrecuente) pancreatitis aguda, que puede ser mortal, asociada con el tratamiento con tigeciclina (Ver *Reacciones adversas*). Deberá considerarse el diagnóstico de pancreatitis aguda en pacientes tratados con tigeciclina que desarrollen signos/síntomas clínicos o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis aguda. Se han informado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos de pancreatitis. Los pacientes habitualmente mejoran con la suspensión de la tigeciclina. Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con tigeciclina en los casos en que se sospeche desarrollo de pancreatitis.

Se recomienda controlar los parámetros de coagulación incluyendo fibrinógeno en sangre, previamente al inicio del tratamiento con tigeciclina y de forma regular durante el tratamiento (ver *Reacciones Adversas*).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en pacientes con neumonía intrahospitalaria. En un estudio en pacientes con neumonía intrahospitalaria, se distribuyó al azar a los pacientes para recibir tigeciclina (una dosis inicial de 100 mg y luego 50 mg cada 12 horas) o un comparador. Además, se permitió a los pacientes recibir tratamiento complementario específico. El subgrupo de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica que recibió tigeciclina presentó índices de curación inferiores (47,9% versus 70,1% en la población clínicamente evaluable) y mayor mortalidad (25/131 [19,1%] versus 15/122 [12,3%]) que los grupos comparativos. De aquellos pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica y bacteriemia en la evaluación basal, los que recibieron tigeciclina presentaron mayor mortalidad (9/18 [50,0%] versus 1/13 [7,7%] que el comparador.

Al igual que con otros antibióticos, el empleo de este medicamento puede provocar crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles resistentes, incluidos los hongos. Se deberá controlar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento. En caso de sobreinfecciones, se deberán instituir las medidas adecuadas.

Población pediátrica
La experiencia clínica en el uso de la tigeciclina para el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos de 8 años o más, es muy limitada (Ver *Reacciones Adversas y Farmacodinamia*). Por este motivo, el uso en niños se debe limitar a aquellas situaciones clínicas en las que no se disponga de un tratamiento antibacteriano alternativo.
Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas muy frecuentes en niños y adolescentes (Ver *Reacciones Adversas*). Se debe prestar atención a la posible aparición de deshidratación.
El dolor abdominal es una reacción adversa tan frecuente en niños como en adultos. Puede ser un síntoma de pancreatitis. Si desarrolla pancreatitis, el tratamiento con tigeciclina se debe interrumpir.
Antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y de forma periódica durante éste, es preciso realizar pruebas de la función hepática, así como monitorizar los parámetros de coagulación y hematológicos, así como los niveles de amilasa y lipasa.

Tygacil no debe utilizarse en niños menores de 8 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad y a que la tigeciclina puede producir decoloración permanente de los dientes (Ver *Farmacocinética* y *Reacciones Adversas*).

Carcinogenicidad
No se han llevado a cabo estudios durante todo el ciclo vital en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la tigeciclina.

Mutagenicidad
No se observó potencial mutagénico ni clastogénico en la siguiente batería de ensayos: ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino (CHO), ensayo *in vitro* de mutación directa en células CHO (locus HGRPT), ensayo *in vitro* de mutación directa en células de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* de micronúcleos.

Toxicidad Reproductiva
La tigeciclina no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ratas expuestas hasta 4,7 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC. No se observaron efectos relacionados con el compuesto en ovarios o ciclos estrales de ratas hembra expuestas hasta 4,7 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC.

En estudios preclínicos de seguridad, la tigeciclina marcada con ^{14}C cruzó la placenta, siendo detectada en tejidos y estructuras óseas fetales. La administración de tigeciclina estuvo asociada con reducciones leves en el peso fetal y mayor incidencia de anomalías esqueléticas menores (retardos en la osificación) en ratas y conejos expuestos a 4,7 y 1,1 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC, respectivamente.

Los resultados de los estudios en animales con tigeciclina marcada con ^{14}C indican que la tigeciclina se excreta rápidamente a través de la leche de ratas amamantando. De acuerdo con la limitada biodisponibilidad oral de la tigeciclina, la exposición sistémica a la tigeciclina es mínima o nula en la cría lactante como resultado de la exposición a través de la leche materna.

Otros datos preclínicos
Se ha observado disminución de eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, asociada con hipocelularidad de médula ósea, en ratas y perros expuestos a 8,1 veces y 9,8 veces, respectivamente, la dosis diaria de tigeciclina en seres humanos basada en ABC. Estas alteraciones fueron reversibles luego de dos semanas de administración.
Se ha asociado la administración intravenosa en bolo de tigeciclina con una respuesta histamínica en estudios preclínicos. Estos efectos de observaron en ratas y perros expuestos a 14,3 y 2,8 veces, respectivamente, la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC.
No se observaron reacciones de fotosensibilidad en ratas tras la administración de tigeciclina.

Embarazo
La tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los resultados de los estudios en animales indican que la tigeciclina cruza la barrera placentaria y se detecta en tejidos fetales. Se ha observado disminución del peso fetal en ratas y conejos (con retardos asociados en la osificación) con la tigeciclina.
La tigeciclina no demostró ser teratógena en ratas o conejos (ver Toxicidad Reproductiva). No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con tigeciclina en mujeres embarazadas. La tigeciclina debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
No se ha evaluado la administración de tigeciclina durante el trabajo de parto y el parto.

Lactancia
No se sabe si la tigeciclina se excreta en la leche materna en seres humanos. Los datos en animales disponibles, han demostrado la excreción de la tigeciclina/metabolitos en la leche (ver Toxicidad Reproductiva). Debido a que muchos medicamentos pasan a la leche materna, se recomienda precaución al administrar tigeciclina a mujeres en periodo de lactancia. (Ver *Advertencias y Precauciones*).

Fertilidad
No se han estudiado los efectos de la fertilidad en humanos de la tigeciclina. Los estudios no clínicos llevados a cabo con tigeciclina en ratas, no han demostrado efectos dañinos con respecto a la fertilidad o la función reproductiva (ver Toxicidad Reproductiva).

INTERACCIONES

En un estudio de interacción farmacológica se coadministró tigeciclina (100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0,5 mg seguido por 0,25 mg cada 24 horas) a sujetos sanos. La tigeciclina redujo levemente la C_{max} de la digoxina en un 13% pero no alteró el ABC o el clearance de la digoxina. Esta pequeña variación en la C_{max} no alteró los efectos farmacodinámicos de equilibrio de la digoxina medidos por los cambios en los intervalos del ECG. Además, la digoxina no alteró el perfil farmacocinético de la tigeciclina. En consecuencia, no se requiere ajuste posológico cuando la tigeciclina se administre con la digoxina.

La administración concomitante de tigeciclina (100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas) y warfarina (dosis única de 25 mg) a sujetos sanos redujo el clearance de R-warfarina y S-warfarina en un 40% y 23% y aumentó el ABC en un 68% y 29%, respectivamente. La tigeciclina no alteró significativamente los efectos de la warfarina sobre el aumento del índice internacional normalizado. Además, la warfarina no alteró el perfil farmacocinético de la tigeciclina. Sin embargo, deberán realizarse controles del tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación si se administra tigeciclina con warfarina.

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las siguientes 6 isoformas del citocromo CYP450: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Por lo tanto, no es de esperar que la tigeciclina altere el metabolismo de los medicamentos metabolizados por estas enzimas. Además, debido a que la tigeciclina no es metabolizada en forma extensa, no es de esperar que su clearance se vea afectado por drogas que inhiben o inducen la actividad de estas isoformas CYP450.

Estudios *in vitro* con 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 P-glicoproteína (P-gp). Esta información *in vitro* es consistente con la falta de efecto de la tigeciclina en el clearance de digoxina que se observa con el fármaco *in vivo* en el estudio de interacción, descripto anteriormente.

La tigeciclina es un sustrato de la P-gp basado en un estudio *in vitro* usando una línea celular que sobreexpresa P-gp. La contribución potencial de transporte de P-gp mediada por la disposición *in vivo* de tigeciclina, no se conoce. La administración concomitante de inhibidores de la gp P-gp (por ejemplo, ketoconazol o ciclosporina) o inductores de la P -gp (por ejemplo, rifampicina) podrían afectar la farmacocinética de tigeciclina.

La administración concomitante de antibióticos y anticonceptivos orales puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

El uso concomitante de inhibidores de la tigeciclina y la calcineurina como el tacrolimus o la ciclosporina puede conducir a un aumento de las concentraciones mínimas en suero de los inhibidores de la calcineurina. Por lo tanto, las concentraciones séricas del inhibidor de calcineurina deben controlarse durante el tratamiento con tigeciclina para evitar la toxicidad del medicamento.

Interferencia con pruebas de laboratorio y diagnósticas
No se han informado interacciones farmacológicas con las pruebas de laboratorio.

Abuso y Dependencia
No se ha demostrado abuso ni dependencia del fármaco, considerándose improbables.

Efectos en la capacidad de manejar vehículos y operar maquinarias
La tigeciclina puede provocar mareos (Ver *Reacciones Adversas*), lo cual podría afectar la capacidad para manejar vehículos y/u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS
La incidencia prevista de reacciones adversas se clasificó en las siguientes categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):
Muy comunes: ≥10%
Comunes: ≥1% y <10%
Infrecuentes: ≥0,1% y <1%
Raras: ≥0,01% y <0,1%
Muy raras: <0,01%
Frecuencia desconocida: no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

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

Clase de sistema orgánico	***Reacción adversa***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Comunes:	Tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) prolongado, tiempo de protrombina (TP) prolongado, trombocitopenia
Infrecuentes:	Aumento del índice internacional normalizado (RIN).
Raras	Hipofibrinogenemia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia desconocida	Anafilaxis/Reacciones anafilactoides
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Comunes:	Hipoproteinemia, hipoglucemia, disminución del apetito.
Trastornos del sistema nervioso	
Comunes:	Mareos, cefalea
Trastornos Vasculares	
Comunes:	Flebitis
Infrecuentes:	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Comunes:	Neumonía
Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes:	Náuseas, vómitos, diarrea.
Comunes:	Dolor abdominal, dispepsia.
Infrecuentes:	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares	
Comunes:	Elevación de aspartato aminotransferasa (AST), elevación de alanina aminotransferasa (ALT)*, hiperbilirrubinemia
Infrecuentes:	Ictericia.
Frecuencia desconocida	Colestasis

*En los pacientes tratados con tigeciclina, las anormalidades de AST y ALT se comunicaron con mayor frecuencia en el período postratamiento, mientras que en los grupos comparativos se informaron con mayor frecuencia durante el tratamiento.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	
Comunes:	Prurito, exantema
Frecuencia desconocida	Reacciones de la piel severas, incluyendo Síndrome Stevens-Johnson
Trastornos generales y en el sitio de la administración	
Comunes:	Cicatrización insuficiente, reacción en el sitio de inyección
Infrecuentes:	Inflamación en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, flebitis en el sitio de inyección.
Pruebas complementarias	
Comunes:	Elevación de amilasa, elevación de la urea en sangre (BUN)

En un análisis combinado del total de los 13 estudios de Fase 3 y 4 que incluyeron agentes comparativos, se produjeron decesos en el 4,0% (150/3788) de los pacientes tratados con tigeciclina y en el 3,0% (110/3646) de los pacientes tratados con drogas comparativas. En un análisis combinado de estos estudios, la diferencia en el riesgo de mortalidad por todas las causas fue de 0,9% (IC 95% de 0,1; 1,8) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con agentes comparativos. En un análisis combinado de estos estudios, basado en un modelo de efectos aleatorios por ponderación de estudios, la diferencia del riesgo ajustado por todas las causas fue de 0,6% (IC95%: 0,1; 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con agentes comparativos. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos por tipo de infección (Ver Tabla 14). No se ha establecido la causa del desequilibrio. En general, los decesos fueron el resultado de empeoramiento de la infección o complicaciones de la infección o comorbilidades subyacentes.

Tabla 14: Pacientes con desenlace mortal por tipo de infección

	Tigeciclina		Agente comparativo		Diferencia de riesgo*
Tipo de infección	n/N	%	n/N	%	% (IC 95)
Infecciones complicadas de piel y faneras	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5; 1,9)
Infecciones intraabdominales complicadas	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0,8 (-0,4; 2,1)
Neumonía adquirida en la comunidad	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3; 2,7)
Neumonía intrahospitalaria	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,6; 6,4)
Neumonía no asociada a ventilación mecánica [a]	41/336	12,2	42/345	12,2	0,0 (-5,1; 5,2)
Neumonía asociada a ventilación mecánica [a]	25/131	19,1	15/122	12,3	6,8 (-2,9; 16,2)
Bacterias resistentes	11/128	8,6	2/43	4,7	3,9 (-9,1; 11,6)
Infecciones de pie diabético	7/553	1,3	3/508	0,6	0,7 (-0,8; 2,2)
Total no ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,9 (0,1; 1,8)
Total ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,6 (0,1; 1,2)**

*Diferencia entre el porcentaje de pacientes que fallecieron en los grupos de tratamiento con Tygacil y comparativo. El IC del 95% se calculó usando el método de puntaje de Wilson con corrección de continuidad.

** Estimación de la diferencia del riesgo total ajustado (modelo de efectos aleatorios por ponderación de estudios) e IC del 95%

[a] Estos son subgrupos de la población con neumonía intrahospitalaria

Nota: Los estudios incluyeron 300, 305 y 900 (infecciones complicadas de piel y faneras), 301, 306, 315, 316, 400 (infecciones intraabdominales complicadas), 308 y 313 (neumonía adquirida de la comunidad) (NAC), 311 (neumonía intrahospitalaria), 307 (estudio de bacterias grampositivas resistentes en pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticiclina o enterococo resistente a la vancomicina) y 319 (infecciones de pie diabético con y sin osteomielitis).

Las reacciones adversas más comunes emergentes del tratamiento en pacientes tratados con tigeciclina fueron: náuseas 29,9% (19,3% leves; 9,2% moderadas; 1,4% severas) y vómitos 19,9% (12,1% leves; 6,8% moderados; 1,1% severos). En general, las náuseas o los vómitos se produjeron al comienzo del tratamiento (días 1-2).
La suspensión del tratamiento con tigeciclina estuvo más frecuentemente asociada con náuseas (1,6%) y vómitos (1,3%).

Población pediátrica
Los datos de seguridad disponibles a partir de dos estudios farmacocinéticos son muy escasos (Ver *Farmacocinética*). No se observó ningún evento nuevo o inesperado relacionado con la seguridad de tigeciclina en estos estudios.

En el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis únicas ascendentes, se evaluó la seguridad de la tigeciclina en 25 niños de edades comprendidas entre 8 y 16 años que se habían recuperado recientemente de una infección. El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 25 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos.

La seguridad de la tigeciclina también se evaluó en el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis múltiples ascendentes en el que participaron 58 niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con IPTBc (n=15), IIAc (n=24) o neumonía adquirida en la comunidad (n=19). El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 58 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos, con excepción de las náuseas (48,3%), vómitos (46,6%) y aumento de la lipasa en suero (6,9%), que se notificaron con mayor frecuencia en niños que en adultos.

SOBREDOSIS
No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con tigeciclina. La administración intravenosa de tigeciclina en una dosis única de 300 mg durante 60 minutos a voluntarios sanos produjo una mayor incidencia de náuseas y vómitos. En estudios de toxicidad de dosis únicas IV llevados a cabo con tigeciclina en ratones, la dosis letal media (DL_{50}) estimada fue de 124 mg/kg en machos y de 98 mg/kg en hembras. En ratas, la DL_{50} estimada fue de 106 mg/kg para ambos sexos. La tigeciclina no es eliminada en cantidades significativas por hemodiálisis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan" (011) 4943-1455

En Uruguay: En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT al teléfono 1722

CONSERVACION
Antes de reconstituir: Conservar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C.
Después de reconstituido: La tigeciclina puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco ampolla y el tiempo restante en la bolsa IV). La tigeciclina mezclada con solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9%, USP o solución parenteral de dextrosa al 5%, USP también puede conservarse en la heladera entre 2°C y 8°C durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución a la bolsa IV.
La solución reconstituida debe transferirse y diluirse aún más para infusión IV.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION
Estuche que contiene 10 frascos ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.757
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano – Farmacéutica
Elaborado por Wyeth Lederle S.r.l., Catania, Italia.
Importado por Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

En Uruguay:
Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A.
Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 WTC Torre IV – Montevideo.
D.T.: Q.F. Laura Conti
VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL

En Paraguay:
Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to Piso. Asunción
D.T.: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377
Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.
Tygacil 50 mg: Certificado de Registro Sanitario N° 19552-01-EF
Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito de Avda. Gral Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción. Paraguay.
Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (595 21) 6207711

Fecha última revisión:
LPD: 01/Feb/2022