INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Tygacil[®]

Tigeciclina Solución **50 mg**

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Tygacil®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Tigeciclina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ámpula

Con polvo liofilizado contiene:

Tigeciclina 50 mg

Excipiente cbp

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antimicrobiano

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

• Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (cSSSI), incluyendo aquellas con *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM)

La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de infecciones del pie diabético (IPD) (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia)

- Infecciones intraabdominales complicadas (cIAI)
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o asociada con el ventilador (Ver sección Precauciones generales).

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética

La Tabla 1 resume los parámetros farmacocinéticos promedio de tigeciclina para el esquema de dosificación recomendado después de dosis intravenosas únicas y múltiples.

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

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos promedio (CV%) de tigeciclina		
	Dosis única Dosis múltiple ^c	
	100 mg	50 mg c/12h
C _{máx} (μg/mL) ^a	1.45 (22%)	0.87 (27%)
C _{máx} (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%)
t½ (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	-	·

infusion de 30 min

Tigeciclina se administra por vía intravenosa, y por lo tanto tiene una biodisponibilidad del 100%.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas in vitro de tigeciclina varía aproximadamente de 71% a 89% a concentraciones observadas en estudios clínicos (0.1 a 1.0 μg/ml). Estudios de farmacocinética en animales y humanos han demostrado que tigeciclina se distribuye fácilmente en los tejidos. En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de tigeciclina ¹⁴C, la radioactividad se distribuyó bien a la mayoría de los tejidos, con la exposición total más alta observada en hueso, médula ósea, tiroides, riñón, bazo y glándulas salivales. En humanos, el volumen de distribución en estado de equilibrio de tigeciclina promedió de 500 a 700 L (7 a 9 L/kg), lo que indica que tigeciclina se distribuye extensamente más allá del volumen plasmático y en los tejidos de humanos.

Dos estudios analizaron el perfil farmacocinético en estado de equilibrio de tigeciclina en tejidos o fluidos específicos de sujetos sanos que recibieron tigeciclina 100 mg seguidos de 50 mg cada 12 horas. En un estudio de lavado broncoalveolar, el ABC_{0-12h} (134 μg·h/ml) de tigeciclina en células alveolares fue aproximadamente 77.5 veces más alto que el ABC_{0-12h} en el suero de estos sujetos, y el ABC_{0-12h} (2.28 μg·h/ml) en líquido del revestimiento epitelial fue aproximadamente 32% más alto que el ABC_{0-12h} en suero. En un estudio de flictenas cutáneas, el ABC_{0-12h} (1.61 µg·h/ml) de tigeciclina en el líquido de la flictena fue aproximadamente 26% más bajo que el ABC_{0-12h} en el suero de estos sujetos.

En un estudio de dosis única, tigeciclina 100 mg se administró a sujetos antes de someterse a cirugía electiva o procedimiento médico para extirpación de tejido. Las concentraciones en tejido 4 horas después de la administración de tigeciclina se midieron en las siguientes muestras de tejido y líquidos: vesícula biliar, pulmón, colon, líquido sinovial y hueso. Tigeciclina alcanzó concentraciones más altas en tejidos en relación con las concentraciones séricas, en 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

Tigeciclina no es extensamente metabolizada. Estudios in vitro de tigeciclina con microsomas hepáticos humanos, cortes de hígado, y hepatocitos demostraron la formación de metabolitos en cantidades sólo rastreables. En voluntarios varones sanos que recibieron tigeciclina ¹⁴C, tigeciclina fue el material primario radiomarcado con ¹⁴C recuperado en orina y heces, pero también estuvieron presentes glucurónidos, un metabolito N-acetil, y un epímero de tigeciclina (cada uno en no más del 10% de la dosis administrada).

La recuperación de la radiactividad total en heces y orina después de la administración de tigeciclina 14C, indica que el 59% de la dosis se elimina por excreción biliar/fecal, y 33% se excreta por orina. En general, la vía de eliminación primaria para tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina sin cambios. La glucuronidación y excreción renal de tigeciclina sin cambio son vías secundarias.

^b infusión de 60 minutos

^c Inicialmente 100 mg, seguidos de 50 mg cada 12 horas

La tigeciclina es un sustrato de P-gp basado en un estudio in vitro utilizando 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 tigeciclina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En un estudio que comparó a 10 sujetos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), 10 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), y 5 con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) con 23 sujetos control sanos de edad y peso similares, la disposición farmacocinética de dosis única de tigeciclina no se vio alterada en sujetos con insuficiencia hepática leve. Sin embargo, la depuración sistémica de tigeciclina disminuyó en 25% y su vida media se prolongó en 23% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). Además, la depuración sistémica de tigeciclina disminuyó un 55%, y la vida media de tigeciclina se prolongó en 43% en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

Con base en el perfil farmacocinético de tigeciclina, no se justifica ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A y Child Pugh B). Sin embargo, en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe reducirse al 50%. La dosis debe alterarse a 100 mg seguida de 25 mg cada 12 horas. Los sujetos con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y monitorearse para la respuesta al tratamiento. (Ver Dosis y vía de administración).

Insuficiencia renal

Un estudio de dosis única comparó a 6 sujetos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina Cl_{Cr}≤30 mL/min), 4 sujetos con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina 2 horas antes de hemodiálisis, 4 sujetos con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina después de hemodiálisis, y 6 sujetos control sanos. El perfil farmacocinético de tigeciclina no se vio alterado en ninguno de los grupos de pacientes con insuficiencia renal, ni fue eliminada por hemodiálisis. No es necesario ajustar la dosis de tigeciclina en sujetos con insuficiencia renal o bajo hemodiálisis. (Ver Dosis y vía de administración, Uso en sujetos con insuficiencia renal).

Personas de edad avanzada

No se observaron diferencias generales en la farmacocinética entre sujetos sanos de edad avanzada (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 con base en la edad.

Niños

No se ha establecido la farmacocinética de tigeciclina en pacientes menores de 18 años.

En un análisis globalizado de 38 mujeres y 298 varones que participaron en estudios de farmacología clínica, no hubo ninguna diferencia significativa en la depuración promedio (± DE) de tigeciclina entre mujeres (20.7 \pm 6.5 L/h) y varones (22.8 \pm 8.7 L/h). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis con base en el sexo.

Raza

En un análisis globalizado de 73 sujetos asiáticos, 53 de raza negra, 15 hispanos, 190 de raza blanca y 3 sujetos clasificados como "otra" que participaron en estudios de farmacología clínica, no hubo ninguna diferencia significativa en la depuración promedio (± DE) de tigeciclina entre los sujetos asiáticos (28.8 \pm 8.8 L/h), de raza negra (23.0 \pm 7.8 L/h), hispanos (24.3 \pm 6.5 L/h), de raza blanca (22.1 \pm 8.9 L/h), y "otra" (25.0 \pm 4.8 L/h). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis con base en la raza.

Propiedades Farmacodinámicas.

Antiinfeccioso Antibacteriano de glicilciclina Código ATC: J01C AA12

MECANISMO DE ACCIÓN

Tigeciclina, una glicilciclina, inhibe la traslación de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 30S y bloquear la entrada de moléculas ARNt aminoacil en el sitio A del ribosoma, en bacterias. Esto impide la incorporación de residuos de aminoácidos a cadenas peptídicas en elongación. Tigeciclina posee una porción glicilamida adherida a la posición 9 de minociclina. El patrón de sustitución no está presente en ninguna tetraciclina de origen natural o semisintética, y confiere ciertas propiedades microbiológicas que trascienden cualquier actividad conocida in vitro o in vivo derivada de las tetraciclinas. Además, tigeciclina supera los 2 mecanismos principales de resistencia de tetraciclina, protección ribosómica y 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 ribosómica. Tigeciclina ha demostrado actividad in vitro e in vivo contra un amplio espectro de patógenos bacterianos. No se ha observado resistencia cruzada entre tigeciclina y otros antibióticos. En estudios in vitro, no se ha observado antagonismo entre tigeciclina y otros antibióticos comúnmente utilizados. En general, tigeciclina es considerada como un antibiótico bacteriostático. A 4 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), se observó una reducción de 2-log en las cuentas de colonias de Enterococcus spp., Staphylococcus aureus, y Escherichia coli. Sin embargo, tigeciclina ha mostrado cierta actividad bactericida y se ha observado una reducción de 3-log contra Neisseria gonorrhoeae. La tigeciclina también ha demostrado actividad bactericida en contra de bacterias comunes que causan infección respiratoria, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, y Legionella pneumophila.

Susceptibilidad in vitro de las bacterias a la tigeciclina

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

Información de referencia de EUCAST

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 por sus siglas en inglés) son los siguientes.

Tablas de puntos de corte para la interpretación de CIM y diámetros de zona:

Tabla 2. Puntos de corte EUCAST		
Patógeno	CIM (mg/L)	Diámetro de la zona de inhibición (mm)
	≤S (Susceptible)/ >R (Resistente)	≥S (Susceptible)/ <r (Resistente)</r
Enterobacterales (anteriormente Enterobacteriaceae): Escherichia coli and 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
Farmacocinética/Farmacodinamia (no relacionadas con especies)		
	≤0.5 />0.5	-

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

Para las bacterias anaerobias existe evidencia clínica de eficacia en las infecciones intraabdominales polimicrobianas, pero no hay correlación entre los valores de CIM, los datos de Farmacocinética/Farmacodinamia y el resultado clínico. Por lo tanto, no se proporciona 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 3. Rangos de control de calidad aceptables para las pruebas de susceptibilidad			
(E	EUCAST)		
Organismo	Rango 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 tipos de cultivo			

Relación Farmacocinética/Farmacodinamia

Los datos limitados en animales indican que el 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 resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y la información local sobre resistencia es deseable, en particular cuando se tratan infecciones severas.

La información que se muestra a continuación proporciona sólo una guía aproximada sobre la probabilidad en cuanto a si el microorganismo será susceptible a tigeciclina o no.

Patógeno

Especies comúnmente susceptibles

Aerobios gram-positivos

Enterococcus spp.† (incluye aislados resistentes a vancomicina)

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus* (incluyendo aislados resistentes a la meticilina)

Staphylococcus epidermidis (incluyendo aislados resistentes a la meticilina)

Staphylococcus haemolyticus

Streptococcus agalactiae*

Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pneumoniae†

Estreptococos del grupo viridans†

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

Patógeno

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.

Otros organismos

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

†Se ha demostrado actividad en estudios clínicos para *Enterococcus faecalis* susceptible a la vancomicina; neumococo susceptible 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*.

^{*}Denota especies contra las cuales se considera que la actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en estudios clínicos.

Datos de ensayos clínicos sobre eficacia

Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas (cSSSI, por sus siglas en inglés)

Tigeciclina se evaluó en adultos para el tratamiento de cSSSI en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados, multinacionales, multicéntricos. Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas) contra vancomicina (1 g IV cada 12 horas)/aztreonam (2 g IV cada 12 horas) durante 5 a 14 días. En los estudios se reclutaron sujetos con infecciones complicadas de tejidos blandos profundos, incluyendo infecciones de herida y celulitis (≥10 cm, que requerían cirugía/drenado o con enfermedad subyacente), abscesos mayores, úlceras infectadas y quemaduras. El desenlace final primario de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (TOC, por sus siglas en inglés) en las poblaciones de sujetos clínicamente evaluables (CE) y análisis por intención de tratar clínica modificada (c-mITT, por sus siglas en inglés). Ver Tabla 4:

Tabla 4. Tasas de curación clínica de 2 estudios cruciales en cSSSI después de 5 a 14 días de tratamiento		
	Tigeciclina ^a	Vancomicina/ Aztreonam ^b
CE	n/N (%) 365/422 (86.5)	n/N (%) 364/411 (88.6)
c-mITT	429/538 (79.7)	425/519 (81.9)

^a Inicialmente 100 mg, seguidos de 50 mg cada 12 horas

La Tabla 5 presenta las tasas de curación clínica en la prueba de curación (TOC por sus siglas en inglés) por patógeno en los sujetos microbiológicamente evaluables (ME) con cSSSI.

Tabla 5. Tasas de curación clínica p	or patógeno infectante en	los sujetos ME con cSSSIª
Patógeno	Tigeciclina	Vancomicina/aztreonam
	n/N (%)	n/N (%)
Escherichia coli	29/36 (80.6)	26/30 (86.7)
Enterobacter cloacae	10/12 (83.3)	15/15 (100)
Enterococcus faecalis (sólo cepas susceptibles a vancomicina)	15/21 (71.4)	19/24 (79.2)
Staphylococcus aureus susceptible a meticilina (SASM) ^b	124/137 (90.5)	113/120(94.2)
Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) ^b	79/95 (83.2)	46/57 (80.7)
CA-MRSA ^c	13/20 (65.0)	10/12 (83.3)
Streptococcus agalactiae	8/8 (100)	11/14 (78.6)
Grupo de <i>Streptococcus</i> 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 fundamentales de cSSSI y dos estudios fase 3 de patógenos resistentes

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

^b Incluye casos de bacteriemia concomitante

^c CA-MRSA= adquirida en la comunidad (SARM aislados que tienen marcadores moleculares y de virulencia comúnmente asociados con SARM adquirida en la comunidad, incluyendo el elemento SCCmec tipo IV y el

Incluye Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius y Streptococcus constellatus

La tigeciclina no cumplió con los criterios de no inferioridad en comparación con el ertapenem en un estudio de sujetos con infección de pie diabético (ver tabla 6). Este fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multinacional, multicéntrico, comparando tigeciclina (150 mg cada 24 horas) con ertapenem (1g cada 24 horas, con o sin vancomicina) hasta por 28 días. El desenlace primario de eficacia fue la respuesta clínica a la evaluación TOC, los poblaciones CE y c-mITT. El margen de no inferioridad fue de -10% para la diferencia en las tasas de curación entre los dos tratamientos.

Tabla 6. Tasas de curación clínica en sujetos con infección de pie diabético después de más de 28 días de terapia		
	Tigeciclina ^a n/N (%)	Ertapenem ^b (±vancomicina) n/N/%)
CE	316/408 (77.5%)°	334/405 (82.5%) ^c
c-mITT	340/476 (71.4%) ^d	363/466 (77.9%) ^d
a 150 mg una vez cada	24 horas	<u> </u>

- ^a 150 mg una vez cada 24 horas
- ^b 1 g cada 24 horas
- ^c Diferencia ajustada = -5.5; 95% IC =-11.0, 0.1
- ^d Diferencia ajustada = -6.7; 95% IC= -12.3, -1.1

Infecciones intraabdominales complicadas (cIAI, por sus siglas en inglés)

Tigeciclina fue evaluada en adultos para el tratamiento de cIAI en 2 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con activo, multinacionales, multicéntricos. En estos ensayos clínicos se compararon tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg cada 12 horas) contra imipenem/cilastatina (500 mg IV cada 6 horas) durante 5 a 14 días. En estos ensayos clínicos los sujetos reclutados fueron con padecimientos complicados, incluyendo apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, absceso intra-abdominal, perforación de intestino, y peritonitis. El desenlace final primario de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de TOC para las poblaciones coprimarias de sujetos ME y análisis por intención de tratar modificada (m-mITT). Ver Tabla 7.

Tabla 7. Tasas de curación clínica de 2 estudios cruciales en cIAI		
	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 Inicialmente 100 mg, seguidos de 50 mg cada 12 horas ^b Imipenem/Cilastatina (500 mg cada 6 horas)		

En la tabla 8 se presentan las tasas de curación clínica en la prueba de curación (TOC) por patógeno en los sujetos ME con cIAI.

Tabla 8. Tasas de curación clínica p Patógeno	Tigeciclina	Imipenem/cilastatina
ratogeno	n/N (%)	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 susceptible a meticilina (SASM)°	26/28 (92.9)	22/24 (91.7)
Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)º	16/18 (88.9)	1/3 (33.3)
Grupo de <i>Streptococcus</i> 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 fundamentales de cIAI y dos estudios fase 3 de patógenos resistentes

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Tigeciclina se evaluó en adultos, para el tratamiento de NAC en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con activo, multinacionales, multicéntricos (Estudios 308 y 313). Estos estudios compararon tigeciclina (100 mg IV dosis inicial seguida de 50 mg cada 12 horas) con levofloxacino (500 mg IV cada 12 o 24 horas). En un estudio (Estudio 308), después de por lo menos 3 días de tratamiento IV, se permitió un cambio a levofloxacino oral (500 mg diarios) para ambos grupos de tratamiento. El tratamiento total fue de 7 a 14 días. Los sujetos con NAC que requirieron hospitalización y tratamiento IV se reclutaron en los estudios. El objetivo primario de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de TOC en las poblaciones co-primarias de los sujetos CE y análisis por c-mITT. (Ver la Tabla 9). Las tasas de curación clínica en la TOC por patógeno en los sujetos ME se presentan en la Tabla 10.

Tabla 9. Tasas de curación clínica de dos estudios fundamentales de NAC después de 7 a 14 días de tratamiento total

uias de tratamiento to	lai		
	Tigeciclinaa	Levofloxacinob	
	n/N (%)	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 al inicio, seguidos de 50 mg cada 12 horas.

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

Tabla 10. Tasas de curación clínica por patógeno infectante en sujetos ME con NACª					
	Tigeciclina	Levofloxacino			
Patógeno	n/N (%)	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)			
Mycoplasma pneumoniae	37/39 (94.9)	44/48 (91.7)			
Staphilococcus aureus susceptible a meticilina (SASM)	9/12 (75.0)	8/10 (80.0)			
Streptococcus pneumoniae (sólo susceptible a la 44/46 (95.7) 39/44 (88.6) penicilina) ^b					
Dos estudios fundamentales de NAC Incluye casos de bacteriemia concomitante					

<u>Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM) y Enterococcus spp. resistente a vancomicina (ERV)</u>

Tigeciclina se evaluó en adultos para el tratamiento de diversas infecciones severas (cIAI, cSSSI y otras infecciones) causadas por ERV y SARM en el Estudio 307

El Estudio 307 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, multinacional, multicéntrico para evaluar tigeciclina (100 mg IV dosis inicial seguidos de 50 mg cada 12 horas)

^b Incluye aislados productores de BLEE

^c Incluye casos de bacteriemia concomitante

d Incluye Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius y Streptococcus constellatus

y vancomicina (1g IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones causadas por SARM y para evaluar tigeciclina (100 mg IV dosis inicial seguidos de 50 mg cada 12 horas) y linezolid (600 mg IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones causadas por ERV durante 7 a 28 días. Los sujetos con cIAI, cSSSI y otras infecciones se reclutaron en este estudio. El objetivo primario de eficacia fue la respuesta clínica en la visita TOC en las poblaciones co-primarias de los sujetos ME y análisis por m-mITT. Para las tasas de curación clínica ver Tabla 11 para SARM y Tabla 12 para ERV.

Tabla 11. Tasas de curación clínica del Estudio 307ª de patógenos resistentes para SARM

después de 7 a 28 días de tratamiento

acopaco do r a zo alao do tratalmento				
	Tigeciclinab	Vancomicinac		
	n/N (%)	n/N (%)		
Estudio 307				
ME	70/86 (81.4)	26/31 (83.9)		
cIAI	13/14 (92.9)	4/4 (100.0)		
cSSSI	51/59 (86.4)	20/23 (87.0)		
m-mITT	75/100 (75.0)	27/33 (81.8)		
cIAI	13/15 (86.7)	5/6 (83.3)		
cSSSI	55/70 (78.6)	20/23 (87.0)		

- El estudio incluyó sujetos con cIAI, cSSSI y otras infecciones.
- 100 mg al inicio, seguidos de 50 mg cada 12 horas

1 g IV cada 12 horas

Tabla 12. Tasas de curación clínica del Estudio 307ª de patógenos resistentes para ERV después de 7 a 28 días de tratamiento

accpace ac i a ze alac	- 40 1.414	acopaco ao i a zo alao ao ilatalilionto					
	Tigeciclina ^b	Linezolid ^c					
	n/N (%)	n/N (%)					
Estudio 307							
ME	3/3 (100.0)	2/3 (66.7)					
cIAI	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)					
cSSSI	1/1 (100.0)	2/2 (100.0)					
m-mITT	3/8 (37.5)	2/3 (66.7)					
clAl	1/2 (50.0)	0/1 (0.0)					
cSSSI	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)					

- El estudio incluyó sujetos con cIAI, cSSSI y otras infecciones.
- 100 mg al inicio, seguidos de 50 mg cada 12 horas
- Linezolid (600 mg IV cada 12 horas)

Patógenos gram-negativos resistentes

Tigeciclina se evaluó en adultos para el tratamiento de diversas infecciones severas (cIAI, cSSSI, Neumonía adquirida en la comunidad [NAC] y otras infecciones) causadas por patógenos gramnegativos resistentes en el Estudio 309.

El Estudio 309 fue un estudio abierto, multinacional, multicéntrico para evaluar tigeciclina (100 mg IV dosis inicial seguidos de 50 mg cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos Gram-negativos resistentes durante 7 a 28 días. Los sujetos con cIAI, cSSSI, NAC y otras infecciones se reclutaron en este estudio, el punto final de eficacia primaria fue la respuesta clínica en la visita TOC en las poblaciones co-primarias de los sujetos ME y análisis por m-mITT. Ver Tabla 13.

Tabla 13. Tasas de curación clínica del Estudio 309ª de patógenos resistentes para patógenos Gram negativos resistentes después de 5 a 28 días de tratamiento					
		Tigeciclina ^b	Tigeciclina ^b	Tigeciclina ^b	
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Estudio 309	Todosc	E. coli	Klebsiella	Enterobacter spp,	
			pneumoniae		
ME	26/36 (72.2)	4/9 (44.4)	5/6 (83.3)	3/4 (75.0)	
clAl	2/2 (100.0)d	1/1 (100.0) ^d	1/1 (100.0)	-	
cSSSI	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)	
m-mITT	40/75 (53.3)	5/10 (50.0)	9/13 (69.2)	8/15 (53.3)	

clAl		6/9 (66.7) ^d	2/2 (100.0) ^d	1/1 (100.0)	1/1 (100.0) ^d
cSS	SI	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)
а	^a El estudio incluyó sujetos con cIAI, cSSSI y otras infecciones.				
b	100 mg al inicio, seguidos de 50 mg cada 12 horas				
С	c Incluye otros patógenos además de <i>E, coli, Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Enterobacter spp.</i>				
d	Excluye sujetos con un control inadecuado de la fuente				

Infecciones por micobacterias de crecimiento rápido

En estudios clínicos no controlados y en experiencia de uso compasivo en 8 países, 52 sujetos con infecciones micobacterianas de crecimiento rápido (con mayor frecuencia enfermedad pulmonar por M. abscessus) se trataron con tigeciclina junto con otros antibióticos. Las duraciones media y mediana de tratamiento fueron aproximadamente de 5½ meses y 3 meses, respectivamente (rango: 3 días a casi 3½ años). Alrededor del 50% de los sujetos logró la mejoría clínica (es decir, mejoría en los signos y síntomas de la enfermedad pulmonar o cicatrización de la herida, lesiones cutáneas o nódulos en la enfermedad diseminada). Casi el 50% de los sujetos requirió reducciones de la dosis o suspensión del tratamiento por náusea, vómito o anorexia.

Electrofisiología cardíaca

No se detectó un efecto importante con una dosis única intravenosa de tigeciclina de 50 mg o 200 mg sobre el intervalo QTc en un estudio exhaustivo de QTc, aleatorizado, controlado con placebo y activo, de cuatro grupos, cruzado, en 46 sujetos sanos.

CONTRAINDICACIONES

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

PRECAUCIONES GENERALES 7.

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 13 pruebas en Fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, ocurrió la muerte en 4.0% (150/3788) de sujetos que recibieron tigeciclina y 3.0% (110/3646) en sujetos que recibieron medicamentos comparadores resultando en una diferencia no ajustada de riesgo de 0.9% (95% CI 0.1, 1.8). En un análisis agrupado de estas pruebas, basadas en un modelo de efectos aleatorios por prueba de peso, una diferencia de riesgo ajustado de mortalidad por toda causa fue 0.6% (95% CI 0.1, 1.2) entre los sujetos tratados con tigeciclina y el comparador. La causa de este incremento no ha sido establecida. Este incremento en la mortalidad por toda causa debe ser considerada al seleccionar entre opciones de tratamiento. (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas.)

Se han reportado reacciones anafilácticas/reacciones anafilactoides con casi todos los productos antibacterianos, incluyendo tigeciclina, y pudieran ser potencialmente mortales.

Los antibióticos de la clase glicilciclina son estructuralmente similares a la clase de antibióticos tetraciclina. Por lo tanto, tigeciclina debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a antibióticos de la clase tetraciclina.

Los resultados de estudios en ratas con tigeciclina han demostrado decoloración ósea. Tigeciclina puede asociarse con decoloración permanente de los dientes en humanos durante el desarrollo de estos.

Con casi todos los compuestos antibacterianos se ha reportado colitis pseudomembranosa, y puede variar en severidad desde ser leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de cualquier compuesto antibacteriano

Deberá de tenerse precaución cuando se considere la monoterapia de tigeciclina en pacientes con cIAI secundaria a una perforación intestinal clínicamente aparente. En estudios Fase 3 y 4 de cIAI (n=2775), 140/1382 sujetos tratados con tigeciclina y 142/1393 sujetos tratados con el comparador presentaron perforaciones intestinales. De esos sujetos, 8/140 sujetos tratados con tigeciclina y 8/142 sujetos tratados con el comparador desarrollaron sepsis/choque séptico. La relación de este resultado con el tratamiento no puede establecerse.

Se han reportado casos aislados de disfunción hepática e insuficiencia hepática en pacientes tratados con tigeciclina.

Los antibióticos de la clase glicilciclina son similares estructuralmente a los antibióticos de la clase tetraciclina y pueden tener efectos adversos similares. Tales efectos podrían incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebri, pancreatitis y acción antianabólica (que ha llevado a un BUN incrementado, azotemia, acidosis, e hiperfosfatemia).

Pancreatitis aguda, la cual puede ser fatal, (frecuencia: poco común) se ha presentado en asociación con el tratamiento con tigeciclina. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). El diagnóstico de pancreatitis aguda deberá ser considerado en pacientes que están tomando tigeciclina y pueden desarrollar signos o síntomas o sugieren anormalidades en las pruebas de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. Se han reportado casos en pacientes sin conocer factores de riesgo de pancreatitis. Los pacientes presentan mejoría una vez que se descontinúa la tigeciclina. Se debe considerar el interrumpir el tratamiento con tigeciclina en pacientes donde se sospeche la presencia de pancreatitis.

Se recomienda controlar los parámetros de coagulación de la sangre, incluido el fibrinógeno en sangre, antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente durante el tratamiento. (Ver sección Precauciones generales)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en pacientes con neumonía adquirida hospitalariamente (NAH). En un estudio de sujetos con NAH, los sujetos fueron aleatorizados para recibir tigeciclina (100 mg inicialmente, y después 50 mg cada doce horas) o un comparador. Además se les permitió a los sujetos recibir terapias específicas adjuntas. El subgrupo de sujetos con neumonía asociada a ventilador (NAV) que recibieron tigeciclina tuvo menores tasas de cura (47.9% versus 70.1% para la población clínicamente evaluable) y una mortalidad mayor (25/131 [19.1%] versus 15/122 [12.3%] que el comparador. De los sujetos con NAV y bacteriemia aguda, quienes recibieron tigeciclina tuvieron mayor mortalidad (9/18 [50.0%] versus 1/13 [7.7%]) que el comparador.

Al igual que con otras preparaciones de antibióticos, el uso de este fármaco puede dar como resultado un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento. Si ocurre superinfección, deberán tomarse medidas apropiadas.

Efectos sobre la capacidad de manejar y uso de maquinaria

La tigeciclina puede causar mareo (Ver sección Reacciones secundarias y adversas) que puede alterar la capacidad para manejar y/u operar maquinaria.

8 RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los resultados de estudios en animales indican que la tigeciclina atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en tejidos del feto. Con tigeciclina se ha observado una disminución en el peso de fetos en ratas y conejos (asociado con retraso en la osificación).

Tigeciclina no fue teratogénica en la rata o conejo (Ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). No existen estudios adecuados y bien controlados de tigeciclina en mujeres embarazadas. Tigeciclina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Tigeciclina no se ha estudiado para uso durante el trabajo de parto y parto.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta por leche materna en humanos. Los datos disponibles en animales han mostrado la excreción de tigeciclina/metabolitos en la leche (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Debido a que muchos fármacos son excretados en leche humana, deberá tenerse precaución al administrar tigeciclina a una mujer en etapa de lactancia. (Ver sección Precauciones generales).

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de la tigeciclina sobre la fertilidad en humanos. Los estudios no clínicos realizados con tigeciclina en ratas no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad o el rendimiento reproductivo (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

9. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Se presenta la frecuencia esperada de reacciones adversas por categorías de

frecuencia CIOMS (por sus siglas en inglés) Muy comunes: ≥10% Comunes: ≥1% y <10% Poco comunes: ≥0.1 y <1% ≥0.01% y <0.1% Rara vez:

Muy rara vez: <0.01%

Frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Para pacientes que recibieron tigeciclina, se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Órganos y Sistemas	Reacción Adversa			
Trastornos sanguíneos y sistema linfático				
Comunes	Tiempo parcial de tromboplastina activado prolongado (TPTa), tiempo de protrombina prolongado (TP), trombocitopenia.			
Poco comunes	Aumento en el rango internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés)			
Raras	Hipofibrinogenia			
Trastornos del sistema inmune				
Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas/reacciones anafilactoides			
Trastornos del metabolismo y nutrio	ión			
Comunes	Hipoproteinemia, hipoglucemia, apetito disminuido			
Trastornos del sistema nervioso				
Común	Mareo, dolor de cabeza			
Trastornos vasculares				
Comunes	Flebitis			
Poco comunes	Tromboflebitis			
Trastornos respiratorios, torácicos y	^y mediastino			
Común	Neumonía			
Trastornos gastrointestinales				
Muy comunes	Náusea, vómito, diarrea			
Comunes	Dolor abdominal, dispepsia			
Poco comunes	Pancreatitis aguda			
Trastornos hepato-biliares				

Común	Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST),		
	Aumento de la alanina aminotransferasa elevada (ALT)*,		
	hiperbilirrubinemia		
Poco comunes	Ictericia		
Frecuencia no conocida	Colestasis		
* Fueron reportadas las alteracione	s de AST y ALT en pacientes tratados con tigeciclina más		
frecuentemente en el periodo de la	posterapia que en aquellos en los pacientes tratados con		
el comparador, que fueron más frec	cuentes en la terapia.		
Trastornos de piel y tejidos blandos			
Comunes	Prurito, erupción cutánea		
Frecuencia no conocida	Reacciones severas de piel, incluyendo el síndrome de		
	Steven-Johnson		
Trastornos generales y condiciones	s del sitio de administración		
Comunes	Cicatrización anormal, reacción en el sitio de la inyección.		
Poco comunes	En el sitio de la inyección puede presentarse inflamación,		
	dolor, edema, flebitis		
Investigaciones			
Comunes	Amilasa elevada, urea en sangre elevada (BUN por sus		
	siglas en inglés)		

En un análisis agrupado de todos los 13 estudios clínicos de fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, ocurrieron muertes en un 4.0% (150/3788) de los sujetos que recibieron tigeciclina y 3.0% (110/3646) de los sujetos que recibieron el medicamento de comparación. En un análisis extraído de estos estudios, la diferencia de riesgo de la mortalidad de todas las causas fue de 0.9% (95% IC 0.1, 1.8) entre los sujetos tratados con tigeciclina y el comparador. En un análisis agrupado de estos ensayos, basados en un modelo de efectos aleatorios por el peso en la prueba, una diferencia ajustada del riesgo para cualquier causa de mortalidad fue de 0,6% (IC 95%: 0.1, 1.2) entre los sujetos tratados con tigeciclina y los comparadores. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos por tipo de infección (ver Tabla 14). No se ha establecido la causa de la falta de balance. Generalmente, las muertes fueron el resultado de un empeoramiento de la infección o complicaciones en la infección o comorbilidades subyacentes.

Tabla 14: Sujetos con eventos adversos con resultado de muerte por tipo de infección						
		-Tigeciclina-		-Comparador-		Diferencia en el riesgo*
Tipo infección	de	n/N	%	n/N	%	%(95%/IC)
cSSSI		12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.5,1.9)
cIAI		42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8 (-0.4, 2.1)
NAC		12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.3, 2.7)
NAH		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)
NAVa		25/131	19.1	15/122	12.3	6.8 (-2.9, 16.2)
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 ajustado	No	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)**

NAC = Neumonía adquirida en la comunidad; cIAI, por sus siglas en inglés=Infecciones intraabdominales complicadas; cSSSI, por sus siglas en inglés = Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas; NAH = Neumonía adquirida en hospital; NAV = neumonía asociada-ventilador; PR=patógenos resistentes; IPD=infecciones de pie diabético.

^{*} La diferencia entre el porcentaje de sujetos que murieron con tigeciclina y los grupos de tratamiento del comparador. El 95% ICs se calcularon usando el de resultado método de resultado Wilson con continuidad de corrección.

^{**} General del estimado de diferencia de riesgo ajustado (modelo de efectos aleatorios por prueba de peso) y 95 % IC

Nota: Los estudios clínicos incluyendo 300, 305, 900 (cSSSI), 301, 306, 315, 316, 400 (cIAI), 308 y 313 (NAC), 311 (NAH) 307 [estudio de patógenos gram-positivos resistentes en sujetos con MRSA o vancomicina resistente Enterococcus (EVR)], y 319 (IPD con o sin osteomielitis).

Las reacciones adversas emergentes más comunes 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, la náusea o el vómito ocurrieron al comienzo (Días 1-2).

La descontinuación de tigeciclina se asoció con mayor frecuencia con náusea (1.6%) y vómito (1.3%).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

En el estudio de interacciones medicamentosas, a sujetos sanos se les administró concomitantemente tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0.5 mg seguidos de 0.25 mg cada 24 horas). Tigeciclina disminuyó ligeramente la C_{máx} de digoxina en 13%, pero no afectó el ABC o depuración de digoxina. Este pequeño cambio en C_{máx} no afectó los efectos farmacodinámicos en estado de equilibrio de digoxina medidos por cambios en los intervalos del ECG. Además, digoxina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra tigeciclina con digoxina.

La administración concomitante de tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) y warfarina (dosis única de 25 mg) a sujetos sanos disminuyó la depuración de R-warfarina y Swarfarina en 40% y 23%, y aumentó el ABC en 68% y 29%, respectivamente. Tigeciclina no alteró significativamente los efectos de warfarina en el rango internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés). Asimismo, warfarina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina. Sin embargo, el tiempo de protrombina u otra prueba de anticoagulación apropiada deberá monitorearse si se administra tigeciclina con warfarina.

Estudios in vitro en microsomas de hígado humano indican que tigeciclina no inhibe el metabolismo mediado por cualquiera de las siguientes 6 isoformas del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4. Por lo tanto, no se espera que tigeciclina modifique el metabolismo de fármacos metabolizados por estas enzimas. Además, debido a que tigeciclina no se metaboliza extensamente, no se espera que la depuración de tigeciclina se vea afectada por fármacos que inhiben o inducen la actividad de estas isoformas de CYP450.

Los 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-qp). Esta información in vitro es consistente con la falta de efecto de la tigeciclina sobre la depuración de digoxina que se observa en el estudio de interacción medicamentosa in vivo que se describió anteriormente.

La tigeciclina es un sustrato de P-qp basado en un estudio in vitro utilizando una línea celular con sobreexpresión de P-qp. Se desconoce la contribución potencial del transporte mediado por P-gp a la disposición in vivo de tigeciclina. La coadministración de inhibidores P-gp (por ejemplo, ketoconazol o ciclosporina) o de inductores P-gp (por ejemplo, rifampicina) podrían afectar la farmacocinética de tigeciclina.

El uso concomitante de antibióticos con anticonceptivos orales puede hacer que la eficacia de los anticonceptivos orales sea menor.

El uso concomitante de inhibidores de la tigeciclina y la calcineurina, como tacrolimus o 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 fármaco.

^a Estos son subgrupos de la población de NAC

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado interacciones medicamentosas con pruebas de laboratorio.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis

No se han realizados estudios de vida en animales para evaluar el potencial carcinogénico de tigeciclina.

Mutagénesis

En una serie de pruebas, incluyendo ensayos de aberración cromosómica in vitro en células de ovario de hámster chino (CHO), en ensayos de mutación frontal in vitro en células CHO (locus HGRPT), en ensayos de mutación frontal in vitro en células de linfoma de ratón y en ensayos de micronúcleo in vivo, no se encontró potencial mutagénico ni clastogénico.

Toxicidad reproductiva

Tigeciclina no afectó el apareamiento o fertilidad en ratas a exposiciones hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC. En ratas hembra, no hubo efectos relacionados con el compuesto sobre los ovarios o ciclos estruales a exposiciones hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC.

En estudios preclínicos de seguridad, la tigeciclina radiomarcada con 14C 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 14C 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 han observado reducciones en eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, en asociación con hipocelularidad de médula ósea, con tigeciclina a exposiciones 8.1 y 9.8 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC en ratas y perros, respectivamente. Estas alteraciones mostraron ser reversibles después de 2 semanas de dosificación.

La administración intravenosa en bolo de tigeciclina se ha asociado con una respuesta de histamina en estudios preclínicos. Estos efectos se observaron a exposiciones 14.3 y 2.8 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC en ratas y perros, respectivamente.

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

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para cSSSI o cIAI es de 5 a 14 días. La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para NAC es de 7 a 14 días. La duración del tratamiento debe quiarse por la severidad y sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Uso en sujetos con insuficiencia renal

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A, Child Pugh B). Con base en el perfil farmacocinético de tigeciclina, en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe reducirse en 50%, la dosis debe modificarse a 100 mg seguidos de 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y monitorearse para la respuesta al tratamiento. (ver Farmacocinética y Farmacodinamia, Insuficiencia hepática).

Uso en niños

No se han llevado a cabo ensayos clínicos para establecer la seguridad y eficacia de tigeciclina en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años (ver Precauciones generales).

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Raza y sexo

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con base en la raza o sexo. (Ver Farmacocinética y Farmacodinamia).

Vía de administración

Infusión intravenosa.

COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen inyección de cloruro de sodio al 0.9%, solución de dextrosa al 5% y solución de Ringer lactato.

Cuando se administra simultáneamente a través de la misma línea, tigeciclina es compatible con los siguiente fármacos o diluyentes con ya sea cloruro de sodio al 0.9%, solución de dextrosa al 5%: amikacina dobutamina, clorhidrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, lactato, clorhidrato de lidocaína, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina/tazobactam (formulación con EDTA), cloruro de potasio, propofol, clorhidrato de ranitidina, teofilina y tobramicina.

Los siguientes fármacos no deberán administrarse simultáneamente por la misma línea que la tigeciclina: amfotericina B, complejo lipídico anfotericina B, diazepam, esomeprazol y omeprazol.

MANEJO

El polvo liofilizado deberá reconstituirse con 5.3 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%, o solución de dextrosa al 5%, solución de Ringer Lactato, USP para obtener una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina. El frasco ámpula deberá agitarse suavemente hasta disolver el fármaco. Enseguida deberán retirarse 5 ml de la solución reconstituida del frasco ámpula y agregarse a una bolsa IV de 100 ml para infusión. Para una dosis de 100 mg, reconstituya utilizando 2 frascos ámpula en una bolsa IV de 100 ml. (Nota: El frasco ámpula contiene un excedente de 6%. Así, 5 ml de solución reconstituida equivalen a 50 mg del fármaco). La solución reconstituida deberá tener un color amarillo a naranja, de no ser así, deseche la solución. Los productos de fármacos parenterales deberán inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración (ejemplo, verde o negra) antes de la administración.

Tigeciclina puede administrarse por vía intravenosa por una línea dedicada o a través de un sitio Y. Si se utiliza la misma línea intravenosa para infusión secuencial de varios fármacos, deberá lavar la línea antes y después de la infusión de tigeciclina ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9%, USP, o solución de dextrosa al 5%. La Tigeciclina deberá aplicarse con una solución para infusión y con cualquier otro fármaco administrado por medio de esta línea común compatibles. (Ver COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES).

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No está disponible información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con tigeciclina. La administración intravenosa de tigeciclina a una dosis única de 300 mg durante 60 minutos en voluntarios sanos aumentó la incidencia de náusea y vómito. En estudios de toxicidad de dosis única IV realizados con tigeciclina en ratones, la mediana de la dosis letal (LD50) estimada fue de 124 mg/kg en machos y 98 mg/kg en hembras. En ratas, la LD50 estimada fue de 106 mg/kg para ambos sexos. Tigeciclina no se elimina en cantidades significativas por hemodiálisis.

ABUSO Y DEPENDENCIA

No se ha demostrado abuso y dependencia y son muy improbables.

15. **PRESENTACIONES**

Caja con 1 o 10 frascos ámpula con liofilizado con 50 mg.

RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Antes de su reconstitución, tigeciclina deberá almacenarse a una temperatura entre 20° y 25°C (68° a 77°F). Una vez reconstituido, la tigeciclina puede ser almacenada a temperatura ambiente (sin sobrepasar 25°C/77°F) hasta por 24 horas (Hasta 6 horas en el frasco ámpula y el resto en la bolsa IV). De forma alternativa, la tigeciclina mezclada con solución de Cloruro de Sodio 0.9%, USP, o solución de Dextrosa al 5%, puede ser almacenada refrigerada de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) hasta 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida en la bolsa.

Si las condiciones de almacenamiento superan 25°C/77°F después de la reconstitución, la tigeciclina debe usarse de inmediato.

La solución reconstituida deberá transferirse y diluirse posteriormente para infusión intravenosa.

Hecha la mezcla adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

No se administre si la solución presenta partículas en suspensión, una coloración obscura o si el frasco ámpula ha sido violado.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos No se deje al alcance de los niños Su venta requiere receta médica

Notifique las reacciones adversas sospechadas a la dirección de correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea Pfizer 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca Zona Industrial, C.P. 50140 Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 492M2005 SSA IV.

®Marca Registrada

Para control Interno de Pfizer

Elaboró: Ariadna Herrera Díaz

Fecha de elaboración: 10-Ene-2023

Médico que revisó y aprobó: Fernando A. Silva Sánchez

Fecha de Aprobación: 12-ene-2023

PCO que revisó y aprobó: Victor Cesar Moreno

Fecha de Aprobación: 12-Jan-23

Referencia: CDSv28.0 (1Feb22)

Motivo y descripción del cambio: | Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y

farmacodinamia y 8. Restricciones de uso durante del

embarazo y la lactancia.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Tygacil[®] Tigeciclina Solución

50 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Tygacil[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Tigeciclina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ámpula Con polvo liofilizado contiene:

Tigeciclina 50 mg

Excipiente cbp

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antimicrobiano

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

• Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (cSSSI), incluyendo aquellas con *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM)

La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de infecciones del pie diabético (IPD) (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia)

- Infecciones intraabdominales complicadas (cIAI)
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o asociada con el ventilador (Ver sección Precauciones generales).

5. CONTRAINDICACIONES

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

6. PRECAUCIONES GENERALES

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 13 pruebas en Fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, ocurrió la muerte en 4.0% (150/3788) de sujetos que recibieron tigeciclina y 3.0% (110/3646) en sujetos que recibieron medicamentos comparadores resultando en una diferencia no ajustada de riesgo de 0.9% (95% Cl 0.1, 1.8). En un análisis agrupado de estas pruebas, basadas en un modelo de efectos aleatorios por prueba de peso, una diferencia de riesgo ajustado de mortalidad por toda causa fue 0.6% (95% Cl 0.1, 1.2) entre los sujetos tratados con tigeciclina y el comparador. La causa de este incremento no ha sido establecida. Este incremento en la

mortalidad por toda causa debe ser considerada al seleccionar entre opciones de tratamiento. (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas.)

Se han reportado reacciones anafilácticas/reacciones anafilactoides con casi todos los productos antibacterianos, incluyendo tigeciclina, y pudieran ser potencialmente mortales.

Los antibióticos de la clase glicilciclina son estructuralmente similares a la clase de antibióticos tetraciclina. Por lo tanto, tigeciclina debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a antibióticos de la clase tetraciclina.

Los resultados de estudios en ratas con tigeciclina han demostrado decoloración ósea. Tigeciclina puede asociarse con decoloración permanente de los dientes en humanos durante el desarrollo de estos.

Con casi todos los compuestos antibacterianos se ha reportado colitis pseudomembranosa, y puede variar en severidad desde ser leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de cualquier compuesto antibacteriano

Deberá de tenerse precaución cuando se considere la monoterapia de tigeciclina en pacientes con cIAI secundaria a una perforación intestinal clínicamente aparente. En estudios Fase 3 y 4 de cIAI (n=2775), 140/1382 sujetos tratados con tigeciclina y 142/1393 sujetos tratados con el comparador presentaron perforaciones intestinales. De esos sujetos, 8/140 sujetos tratados con tigeciclina y 8/142 sujetos tratados con el comparador desarrollaron sepsis/choque séptico. La relación de este resultado con el tratamiento no puede establecerse.

Se han reportado casos aislados de disfunción hepática e insuficiencia hepática en pacientes tratados con tigeciclina.

Los antibióticos de la clase glicilciclina son similares estructuralmente a los antibióticos de la clase tetraciclina y pueden tener efectos adversos similares. Tales efectos podrían incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebri, pancreatitis y acción antianabólica (que ha llevado a un BUN incrementado, azotemia, acidosis, e hiperfosfatemia).

Pancreatitis aguda, la cual puede ser fatal, (frecuencia: poco común) se ha presentado en asociación con el tratamiento con tigeciclina. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). El diagnóstico de pancreatitis aguda deberá ser considerado en pacientes que están tomando tigeciclina y pueden desarrollar signos o síntomas o sugieren anormalidades en las pruebas de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. Se han reportado casos en pacientes sin conocer factores de riesgo de pancreatitis. Los pacientes presentan mejoría una vez que se descontinúa la tigeciclina. Se debe considerar el interrumpir el tratamiento con tigeciclina en pacientes donde se sospeche la presencia de pancreatitis.

Se recomienda controlar los parámetros de coagulación de la sangre, incluido el fibrinógeno en sangre, antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente durante el tratamiento. (Ver sección Precauciones generales)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en pacientes con neumonía adquirida hospitalariamente (NAH). En un estudio de sujetos con NAH, los sujetos fueron aleatorizados para recibir tigeciclina (100 mg inicialmente, y después 50 mg cada doce horas) o un comparador. Además se les permitió a los sujetos recibir terapias específicas adjuntas. El subgrupo de sujetos con neumonía asociada a ventilador (NAV) que recibieron tigeciclina tuvo menores tasas de cura (47.9% versus 70.1% para la población clínicamente evaluable) y una mortalidad mayor (25/131 [19.1%] versus 15/122 [12.3%] que el comparador. De los sujetos con NAV y bacteriemia aguda, quienes recibieron tigeciclina tuvieron mayor mortalidad (9/18 [50.0%] versus 1/13 [7.7%]) que el comparador.

Al igual que con otras preparaciones de antibióticos, el uso de este fármaco puede dar como resultado un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento. Si ocurre superinfección, deberán tomarse medidas apropiadas.

Efectos sobre la capacidad de manejar y uso de maquinaria

La tigeciclina puede causar mareo (Ver sección Reacciones secundarias y adversas) que puede alterar la capacidad para manejar y/u operar maquinaria.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los resultados de estudios en animales indican que la tigeciclina atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en tejidos del feto. Con tigeciclina se ha observado una disminución en el peso de fetos en ratas y conejos (asociado con retraso en la osificación).

Tigeciclina no fue teratogénica en la rata o conejo (Ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). No existen estudios adecuados y bien controlados de tigeciclina en mujeres embarazadas. Tigeciclina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Tigeciclina no se ha estudiado para uso durante el trabajo de parto y parto.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta por leche materna en humanos. Los datos disponibles en animales han mostrado la excreción de tigeciclina/metabolitos en la leche (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Debido a que muchos fármacos son excretados en leche humana, deberá tenerse precaución al administrar tigeciclina a una mujer en etapa de lactancia. (Ver sección Precauciones generales).

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de la tigeciclina sobre la fertilidad en humanos. Los estudios no clínicos realizados con tigeciclina en ratas no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad o el rendimiento reproductivo (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se presenta la frecuencia esperada de reacciones adversas por categorías de

frecuencia CIOMS (por sus siglas en inglés)
Muy comunes: ≥10%

Comunes: ≥1% y <10%
Poco comunes: ≥0.1 y <1%
Rara vez: ≥0.01% y <0.1%

Muy rara vez: <0.01%

Frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Para pacientes que recibieron tigeciclina, se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Órganos y Sistemas	Reacción Adversa
Trastornos sanguíneos y sistema lir	nfático

Comunes	Tiempo parcial de tromboplastina activado prolongado (TPTa), tiempo de protrombina prolongado (TP),
	trombocitopenia.
Poco comunes	Aumento en el rango internacional normalizado (INR, por
	sus siglas en inglés)
Raras	Hipofibrinogenia
Trastornos del sistema inmune	
Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas/reacciones anafilactoides
Trastornos del metabolismo y nutrio	ción
Comunes	Hipoproteinemia, hipoglucemia, apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Mareo, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	
Comunes	Flebitis
Poco comunes	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos	y mediastino
Común	Neumonía
Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes	Náusea, vómito, diarrea
Comunes	Dolor abdominal, dispepsia
Poco comunes	Pancreatitis aguda
Trastornos hepato-biliares	
Común	Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST),
	Aumento de la alanina aminotransferasa elevada (ALT)*,
	hiperbilirrubinemia
Poco comunes	Ictericia
Frecuencia no conocida	Colestasis
	s de AST y ALT en pacientes tratados con tigeciclina más
	posterapia que en aquellos en los pacientes tratados con
el comparador, que fueron más frec	
Trastornos de piel y tejidos blandos	
Comunes	Prurito, erupción cutánea
Frecuencia no conocida	Reacciones severas de piel, incluyendo el síndrome de
	Steven-Johnson
Trastornos generales y condiciones	
Comunes	Cicatrización anormal, reacción en el sitio de la inyección.
Poco comunes	En el sitio de la inyección puede presentarse inflamación,
	dolor, edema, flebitis
Investigaciones	
Comunes	Amilasa elevada, urea en sangre elevada (BUN por sus
	siglas en inglés)

En un análisis agrupado de todos los 13 estudios clínicos de fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, ocurrieron muertes en un 4.0% (150/3788) de los sujetos que recibieron tigeciclina y 3.0% (110/3646) de los sujetos que recibieron el medicamento de comparación. En un análisis extraído de estos estudios, la diferencia de riesgo de la mortalidad de todas las causas fue de 0.9% (95% IC 0.1, 1.8) entre los sujetos tratados con tigeciclina y el comparador. En un análisis agrupado de estos ensayos, basados en un modelo de efectos aleatorios por el peso en la prueba, una diferencia ajustada del riesgo para cualquier causa de mortalidad fue de 0,6% (IC 95%: 0.1, 1.2) entre los sujetos tratados con tigeciclina y los comparadores. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos por tipo de infección (ver Tabla 14). No se ha establecido la causa de la falta de balance. Generalmente, las muertes fueron el resultado de un empeoramiento de la infección o complicaciones en la infección o comorbilidades subyacentes.

Tabla 14: Sujetos con eventos adversos con resultado de muerte por tipo de infección					
	-TigeciclinaComparador- Diferencia en e				
			riesgo*		

Tipo infección	de	n/N	%	n/N	%	%(95%/IC)
cSSSI		12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.5,1.9)
cIAI		42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8 (-0.4, 2.1)
NAC		12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.3, 2.7)
NAH		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	15/122	12.3	6.8 (-2.9, 16.2)
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 ajustado	No	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)**

NAC = Neumonía adquirida en la comunidad; clAl, por sus siglas en inglés=Infecciones intraabdominales complicadas; cSSSI, por sus siglas en inglés = Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas; NAH = Neumonía adquirida en hospital; NAV = neumonía asociada-ventilador; PR=patógenos resistentes; IPD=infecciones de pie diabético.

Nota: Los estudios clínicos incluyendo 300, 305, 900 (cSSSI), 301, 306, 315, 316, 400 (cIAI), 308 y 313 (NAC), 311 (NAH) 307 [estudio de patógenos gram-positivos resistentes en sujetos con MRSA o vancomicina resistente *Enterococcus* (EVR)], y 319 (IPD con o sin osteomielitis).

Las reacciones adversas emergentes más comunes 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, la náusea o el vómito ocurrieron al comienzo (Días 1-2).

La descontinuación de tigeciclina se asoció con mayor frecuencia con náusea (1.6%) y vómito (1.3%).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

En el estudio de interacciones medicamentosas, a sujetos sanos se les administró concomitantemente tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0.5 mg seguidos de 0.25 mg cada 24 horas). Tigeciclina disminuyó ligeramente la $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina en 13%, pero no afectó el ABC o depuración de digoxina. Este pequeño cambio en $C_{m\acute{a}x}$ no afectó los efectos farmacodinámicos en estado de equilibrio de digoxina medidos por cambios en los intervalos del ECG. Además, digoxina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra tigeciclina con digoxina.

La administración concomitante de tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) y warfarina (dosis única de 25 mg) a sujetos sanos disminuyó la depuración de R-warfarina y S-warfarina en 40% y 23%, y aumentó el ABC en 68% y 29%, respectivamente. Tigeciclina no alteró significativamente los efectos de warfarina en el rango internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés). Asimismo, warfarina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina. Sin embargo, el tiempo de protrombina u otra prueba de anticoagulación apropiada deberá monitorearse si se administra tigeciclina con warfarina.

Estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano indican que tigeciclina no inhibe el metabolismo mediado por cualquiera de las siguientes 6 isoformas del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4. Por lo tanto, no se espera que tigeciclina modifique el metabolismo de fármacos metabolizados por estas enzimas. Además, debido a que tigeciclina no se metaboliza extensamente, no se espera que la depuración de tigeciclina se vea afectada por fármacos que inhiben o inducen la actividad de estas isoformas de CYP450.

^{*} La diferencia entre el porcentaje de sujetos que murieron con tigeciclina y los grupos de tratamiento del comparador. El 95% ICs se calcularon usando el de resultado método de resultado Wilson con continuidad de corrección.

^{**} General del estimado de diferencia de riesgo ajustado (modelo de efectos aleatorios por prueba de peso) y 95 % IC

a Estos son subgrupos de la población de NAC

Los 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-qp). Esta información in vitro es consistente con la falta de efecto de la tigeciclina sobre la depuración de digoxina que se observa en el estudio de interacción medicamentosa in vivo que se describió anteriormente.

La tigeciclina es un sustrato de P-gp basado en un estudio in vitro utilizando 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 tigeciclina. La coadministración de inhibidores P-gp (por ejemplo, ketoconazol o ciclosporina) o de inductores P-gp (por ejemplo, rifampicina) podrían afectar la farmacocinética de tigeciclina.

El uso concomitante de antibióticos con anticonceptivos orales puede hacer que la eficacia de los anticonceptivos orales sea menor.

El uso concomitante de inhibidores de la tigeciclina y la calcineurina, como tacrolimus o 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 fármaco.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis

No se han realizados estudios de vida en animales para evaluar el potencial carcinogénico de tigeciclina.

Mutagénesis

En una serie de pruebas, incluyendo ensayos de aberración cromosómica in vitro en células de ovario de hámster chino (CHO), en ensayos de mutación frontal in vitro en células CHO (locus HGRPT), en ensayos de mutación frontal in vitro en células de linfoma de ratón y en ensayos de micronúcleo in vivo, no se encontró potencial mutagénico ni clastogénico.

Toxicidad reproductiva

Tigeciclina no afectó el apareamiento o fertilidad en ratas a exposiciones hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC. En ratas hembra, no hubo efectos relacionados con el compuesto sobre los ovarios o ciclos estruales a exposiciones hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC.

En estudios preclínicos de seguridad, la tigeciclina radiomarcada con 14C 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 14C 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 han observado reducciones en eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, en asociación con hipocelularidad de médula ósea, con tigeciclina a exposiciones 8.1 y 9.8 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC en ratas y perros, respectivamente. Estas alteraciones mostraron ser reversibles después de 2 semanas de dosificación.

La administración intravenosa en bolo de tigeciclina se ha asociado con una respuesta de histamina en estudios preclínicos. Estos efectos se observaron a exposiciones 14.3 y 2.8 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC en ratas y perros, respectivamente.

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

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Uso en sujetos con insuficiencia renal

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A, Child Pugh B). Con base en el perfil farmacocinético de tigeciclina, en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe reducirse en 50%, la dosis debe modificarse a 100 mg seguidos de 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y monitorearse para la respuesta al tratamiento. (ver Farmacocinética y Farmacodinamia, Insuficiencia hepática).

Uso en niños

No se han llevado a cabo ensayos clínicos para establecer la seguridad y eficacia de tigeciclina en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años (ver Precauciones generales).

Uso en pacientes de edad avanzada

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

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con base en la raza o sexo. (Ver Farmacocinética y Farmacodinamia).

Vía de administración

Infusión intravenosa.

COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen invección de cloruro de sodio al 0.9%, solución de dextrosa al 5% y solución de Ringer lactato.

Cuando se administra simultáneamente a través de la misma línea, tigeciclina es compatible con los siguiente fármacos o diluyentes con ya sea cloruro de sodio al 0.9%, solución de dextrosa al 5%: amikacina 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 fármacos no deberán administrarse simultáneamente por la misma línea que la tigeciclina: amfotericina B, complejo lipídico anfotericina B, diazepam, esomeprazol y omeprazol.

MANEJO

El polvo liofilizado deberá reconstituirse con 5.3 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%, o solución de dextrosa al 5%, solución de Ringer Lactato, USP para obtener una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina. El frasco ámpula deberá agitarse suavemente hasta disolver el fármaco. Enseguida deberán retirarse 5 ml de la solución reconstituida del frasco ámpula y agregarse a una bolsa IV de 100 ml para infusión. Para una dosis de 100 mg, reconstituya utilizando 2 frascos ámpula en una bolsa IV de 100 ml. (Nota: El frasco ámpula contiene un excedente de 6%. Así, 5 ml de solución reconstituida equivalen a 50 mg del fármaco). La solución reconstituida deberá tener un color amarillo a naranja, de no ser así, deseche la solución. Los productos de fármacos parenterales deberán inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración (ejemplo, verde o negra) antes de la administración.

Tigeciclina puede administrarse por vía intravenosa por una línea dedicada o a través de un sitio Y. Si se utiliza la misma línea intravenosa para infusión secuencial de varios fármacos, deberá lavar la línea antes y después de la infusión de tigeciclina ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9%, USP, o solución de dextrosa al 5%. La Tigeciclina deberá aplicarse con una solución para infusión y con cualquier otro fármaco administrado por medio de esta línea común compatibles. (Ver COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No está disponible información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con tigeciclina. La administración intravenosa de tigeciclina a una dosis única de 300 mg durante 60 minutos en voluntarios sanos aumentó la incidencia de náusea y vómito. En estudios de toxicidad de dosis única IV realizados con tigeciclina en ratones, la mediana de la dosis letal (LD50) estimada fue de 124 mg/kg en machos y 98 mg/kg en hembras. En ratas, la LD50 estimada fue de 106 mg/kg para ambos sexos. Tigeciclina no se elimina en cantidades significativas por hemodiálisis.

ABUSO Y DEPENDENCIA

No se ha demostrado abuso y dependencia y son muy improbables.

13. PRESENTACIONES

Caja con 1 o 10 frascos ámpula con liofilizado con 50 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos No se deje al alcance de los niños Su venta requiere receta médica

Notifique las reacciones adversas sospechadas a la dirección de correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea Pfizer 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca Zona Industrial, C.P. 50140 Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 492M2005 SSA IV.

®Marca Registrada

Para control Interno de Pfizer

Elaboró: Ariadna Herrera Díaz

Fecha de elaboración: 10-Ene-2023

Médico que revisó y aprobó: Fernando A. Silva Sánchez

Fecha de Aprobación: 12-ene-2023

PCO que revisó y aprobó: Victor Cesar Moreno

Fecha de Aprobación: 12-Jan-23

Referencia: CDSv28.0 (1Feb22)

Motivo y descripción del cambio: | Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y

farmacodinamia y 8. Restricciones de uso durante del

embarazo y la lactancia.