

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TYGACIL® LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg
(Tigeciclina)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TYGACIL® LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg.

2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Ingredientes activos, porciones activas

Tigeciclina.

Composición

Cada frasco ampolla con liofilizado para solución inyectable contiene:
 Tigeciclina 50 mg.

Excipientes: Ver sección 6.1.

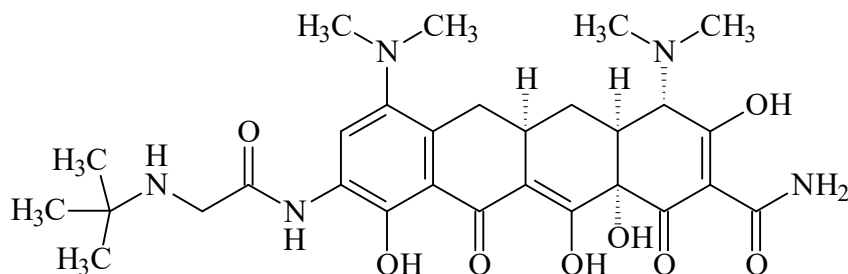
Formulación de tigeciclina lactosa:

Tigeciclina para inyección se suministra en dosis única, en frasco ampolla de vidrio tipo 1 de 5 mL con 50 mg de polvo liofilizado para perfusión.

Nombre químico

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

Estructura



Fórmula molecular

C₂₉H₃₉N₅O₈

Peso molecular

585,65

Características físicas

Tigeciclina es un polvo liofilizado o una masa de color naranja.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para perfusión intravenosa.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Tygacil® está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos citados en las condiciones listadas más abajo, para pacientes de 18 años y mayores:

- Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc) 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*.

Tigeciclina no está indicada para el tratamiento de infecciones de pie diabético (IPD). (Ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

- Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc), 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*.

Niños

Tygacil® está indicado en niños a partir de ocho años de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones sólo en aquellas situaciones en las que otros antibióticos alternativos no sean adecuados:

- Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc) 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*.

Tigeciclina no está indicada para el tratamiento de infecciones de pie diabético (IPD). (Ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

- Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc), 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*.

Deberán obtenerse muestras adecuadas para análisis bacteriológicos para efectos de aislar e identificar los microorganismos patógenos y determinar su sensibilidad a tigeciclina. Tygacil® puede administrarse como tratamiento empírico inicial antes de conocer los resultados de estos análisis.

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.

La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria y/o neumonía asociada con ventilación mecánica (Ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso)

4.2 Posología y forma de administración

El régimen posológico recomendado de tigeciclina para adultos es una dosis inicial de 100 mg, seguido de 50 mg cada 12 horas.

Las perfusiones intravenosas (IV) de tigeciclina deberán administrarse durante aproximadamente 30 a 60 minutos cada 12 horas.

La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc) o para infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) es de 5 a 14 días. La duración del tratamiento dependerá de la severidad y localización de la infección y de la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Pacientes con compromiso renal

No es necesario ajustar la dosis de tigeciclina en pacientes con compromiso renal o en pacientes bajo hemodiálisis. (Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, *Insuficiencia renal*).

Pacientes con compromiso hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes (incluyendo pacientes pediátricos) con compromiso hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). En base al perfil farmacocinético de tigeciclina en pacientes con compromiso hepático severo (Child Pugh C), deberá reducirse la dosis de tigeciclina en un 50%. La dosis para adultos deberá modificarse a 100 mg seguida de 25 mg cada 12 horas. Se recomienda precaución y monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con

insuficiencia hepática severa (Child Pugh C). (Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, *Insuficiencia hepática*).

Niños

Tigeciclina sólo debe utilizarse para el tratamiento de pacientes de 8 años o mayores, después de haber consultado a un médico con la debida experiencia en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Tigeciclina no se debe utilizar en niños menores de 8 años debido a la falta de seguridad y eficacia en este grupo de edad y por la decoloración en la dentadura. (Ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso)

Niños de 8 a 11 años deberían recibir 1,2 mg/kg de tigeciclina por vía intravenosa cada 12 horas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas.

Adolescentes de 12 a 17 años deberían recibir 50 mg de tigeciclina cada 12 horas.

Perfusiones por vía intravenosa de tigeciclina deberían administrarse durante aproximadamente 30 a 60 minutos cada 12 horas.

Las dosis pediátricas propuestas de tigeciclina fueron elegidas en base a las exposiciones observadas en los ensayos farmacocinéticos, que incluyeron un número pequeño de pacientes pediátricos. (Ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes posológicos en los pacientes de edad avanzada.

Raza y sexo

No se requieren ajustes posológicos basados en la raza o sexo. (Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Forma de administración

Perfusión intravenosa.

4.3 Contraindicaciones

El uso de tigeciclina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la tigeciclina o a cualquiera de los excipientes detallados en la sección 6.1.

Los pacientes con hipersensibilidad a antibióticos del tipo de las tetraciclinas pueden presentar hipersensibilidad a la tigeciclina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Se observó un aumento en la mortalidad por todas las causas, en los estudios clínicos de fase 3 y 4 en pacientes tratados con tigeciclina en comparación con los pacientes tratados con un comparador. En un análisis conjunto de los 13 estudios clínicos de fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, la muerte ocurrió en el 4,0% (150/3788) de los pacientes que recibieron tigeciclina y en el 3,0% (110/3646) de los pacientes que recibieron medicamentos comparadores lo que se tradujo en una diferencia de riesgo sin ajustar del 0,9% (IC del 95% 0,1, 1,8). En un análisis conjunto de estos estudios, con base en un modelo de efectos aleatorizados por peso de estudio, existió una diferencia de riesgo ajustado del 0,6%

(IC de 95% 0,1, 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los que fueron tratados con un comparador. La causa de este aumento no ha sido establecida. Este aumento de la mortalidad por todas las causas debería considerarse cuando se haga una selección entre las opciones de tratamiento. (Ver Sección 4.8 Reacciones adversas)

Las reacciones de anafilaxia/anafilactoides fueron informadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluso con tigeciclina y pueden poner en riesgo la vida.

Los antibióticos de la clase de glicilciclina son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de tetraciclina. Por lo tanto, tigeciclina debería ser administrada con cuidado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de tetraciclina.

Los resultados de los estudios realizados en ratas con tigeciclina mostraron coloración anormal ósea. Tigeciclina puede asociarse con una coloración anormal permanente en los dientes de los seres humanos durante la dentición.

Se ha informado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos y la misma puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea con posterioridad a la administración de algún agente antibacteriano.

Se debe tomar precaución cuando se considera monoterapia con tigeciclina en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) secundarias a una aparente perforación intestinal clínica. En los estudios fase 3 y 4 de IIAc (n=2775), 140/1382 pacientes tratados con tigeciclina y 142/1393 pacientes tratados con comparadores presentaron perforaciones intestinales. De estos pacientes, 8/140 pacientes tratados con tigeciclina y 8/142 pacientes tratados con comparadores desarrollaron sepsis/shock séptico. La relación del resultado con el tratamiento no se pudo establecer.

Se han informado casos aislados de disfunción hepática significativa y deterioro hepático en pacientes que estaban siendo tratados con tigeciclina.

Los antibióticos de la clase de glicilciclina son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de tetraciclina y pueden tener efectos adversos similares. Dichos efectos pueden incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis y acción antianabólica (que llevó a un aumento del BUN, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia).

Hubo casos (frecuencia: poco frecuentes) de pancreatitis aguda, patología que puede ser mortal, en asociación al tratamiento con tigeciclina (Ver Sección 4.8 Reacciones adversas). El diagnóstico de pancreatitis aguda debe tenerse en cuenta en pacientes que toman tigeciclina y desarrollaron síntomas clínicos, signos, o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. Se han informado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos para la pancreatitis. Los pacientes generalmente mejoran luego de la suspensión del tratamiento con tigeciclina. Debe analizarse la posibilidad de suspensión del tratamiento con tigeciclina en caso de que se sospeche que el paciente ha desarrollado pancreatitis.

El monitoreo de los parámetros de coagulación de la sangre, incluyendo fibrinógeno sanguíneo, es recomendado previo al inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente en el transcurso del tratamiento (Ver Sección 4.8 Reacciones adversas).

Tygacil® no está indicado en el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en el hospital (NAH). En un estudio de pacientes con neumonía adquirida en el hospital (NAH), los pacientes fueron divididos aleatoriamente para recibir tigeciclina (100 mg inicialmente, luego 50 mg cada 12 horas) o un comparador. Asimismo, se permitió que los pacientes recibieran tratamientos específicos adyuvantes. El subgrupo de pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) que recibió tigeciclina tuvo tasas de curación menores (47,9% en comparación con 70,1% para la población clínicamente evaluable) y mayor mortalidad (25/131 [19,1%] en comparación con 15/122 [12,3%]) que el comparador. De esos pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) y bacteriemia en el período inicial, los que recibieron tigeciclina tuvieron una mortalidad mayor (9/18 [50,0%] en comparación con 1/13 [7,7%]) que el comparador.

Al igual que con otras preparaciones antibióticas, el uso de este medicamento puede provocar un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento. De ocurrir una sobreinfección, deben tomarse 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 Secciones 4.8 Reacciones adversas y 5.1 Propiedades farmacodinámicas). 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 Sección 4.8 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 el tratamiento, las pruebas de la función hepática, los parámetros de coagulación y hematológicos, los niveles de amilasa y lipasa deben ser monitoreados.

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 la dentadura (Ver Secciones 4.2 Posología y forma de administración y 4.8 Reacciones adversas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tigeciclina (100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0,5 mg seguidos por 0,25 mg cada 24 horas) fueron coadministradas a sujetos sanos en un estudio de interacción medicamentosa. Tigeciclina disminuyó ligeramente la $C_{\text{máx}}$ de digoxina en un 13%, pero no afectó el ABC ni la depuración de digoxina. Este pequeño cambio en la $C_{\text{máx}}$ no afectó los efectos farmacodinámicos de la fase estacionaria de digoxina, medida por los cambios en los intervalos del ECG. Asimismo, digoxina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando tigeciclina se administra junto con 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 provocó una disminución en la depuración de R-warfarina y S-warfarina en 40% y 23%, así como también un aumento en el ABC en un 68% y un 29%, respectivamente. Tigeciclina no modificó significativamente los efectos de warfarina sobre el Índice Normalizado Internacional (INR) aumentado. Asimismo, warfarina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina. Sin embargo, si se administran tigeciclina y warfarina juntas, debe monitorearse el tiempo de protrombina o cualquier otra prueba de anticoagulación adecuada.

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que tigeciclina no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las 6 isoformas del citocromo CYP450: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Por lo tanto, no se espera que tigeciclina modifique el metabolismo de los medicamentos metabolizados por estas enzimas. Asimismo, dado que tigeciclina no se metaboliza extensivamente, no se espera que la depuración de tigeciclina se vea afectada por medicamentos que inhiban o induzcan la actividad de estas isoformas CYP450.

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

Tigeciclina es un sustrato de P-gp basado en un estudio *in vitro* que utiliza una línea celular que sobreexpresa P-gp. El potencial de contribución del transporte mediado por P-gp para la disponibilidad *in vivo* de tigeciclina se desconoce. La coadministración de los inhibidores de P-gp (por ejemplo, ketoconazol o ciclosporina) o inductores P-gp (por ejemplo, rifampicina) puede afectar la farmacocinética de tigeciclina.

El uso concomitante de los antibióticos con anticonceptivos orales puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos.

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 medicamento.

Interferencias con pruebas de laboratorio y otras pruebas de diagnóstico

No se informó la existencia de interacciones entre las pruebas de laboratorio y los medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tigeciclina puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Los resultados de los estudios en animales indican que tigeciclina cruza la placenta y se encuentra en tejidos fetales. Con tigeciclina, se observó la disminución del peso fetal en ratas y conejos (con retrasos en la osificación asociados).

Tigeciclina no fue teratogénica en las ratas ni en los conejos (Ver sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad). No existen estudios de tigeciclina adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Tigeciclina se debe usar durante el embarazo solamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

No se ha estudiado el uso de tigeciclina durante el trabajo de parto y el parto.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Los datos disponibles en animales han mostrado la excreción de tigeciclina/metabolitos en la leche (Ver sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad). Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra tigeciclina a las mujeres en período de lactancia (Ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de la tigeciclina sobre la fertilidad en humanos. Los estudios preclínicos realizados con tigeciclina en ratas no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad o el rendimiento reproductivo (Ver sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad).

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Tigeciclina puede causar mareos (Ver Sección 4.8 Reacciones adversas), lo que afecta la capacidad de conducir y/u operar maquinarias.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia esperada de las reacciones adversas se presenta en categorías de frecuencia de CIOMS:

Muy frecuentes:	≥10%
Frecuentes:	≥1% y <10%
Poco frecuentes:	≥0,1% y <1%
Raras:	≥0,01% y <0,1%
Muy poco frecuentes:	< 0,01%
Frecuencia desconocida	No puede ser estimada a partir de la información disponible

En los pacientes que recibieron tigeciclina, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Clase de sistema orgánico Reacción adversa

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes	Tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) prolongado, Tiempo de protrombina (TP) prolongado, Trombocitopenia
Poco frecuentes	Aumento del índice internacional normalizado (INR)
Raras	Hipofibrinogenemia

Trastornos del sistema Inmune

Frecuencia desconocida	Reacción anafiláctica/ Reacción anafilactoide
------------------------	---

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes Hipoproteinemia,
Hipoglucemia,
Disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Mareos,
Cefalea

Trastornos vasculares

Frecuentes Flebitis
Poco frecuentes Tromboflebitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común Neumonía

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Náuseas,
Vómitos,
Diarrea

Frecuentes Dolor abdominal,
Dispepsia

Poco frecuentes: Pancreatitis aguda

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Elevación del aspartato aminotransferasa (AST),
Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)*,
Hiperbilirrubinemia

Poco frecuentes 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 tratados con comparador, se informaron con mayor frecuencia durante el tratamiento.

*Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

Frecuentes Prurito,
Exantema

Frecuencia desconocida Reacciones cutáneas severas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos generales y en el sitio de la administración

Frecuentes Curación anormal,
Reacción en el sitio de la inyección

Poco frecuentes Inflamación en el sitio de la inyección,
Dolor en el sitio de la inyección,
Edema en el sitio de la inyección,
Flebitis en el sitio de la inyección

Investigaciones

Frecuentes Elevación de amilasa sérica,
Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN)

*La tigeciclina es estructuralmente similar a los fármacos antibacterianos de clase tetraciclina y puede tener efectos adversos similares. Tales efectos pueden incluir: Erupción fija.

En un análisis en conjunto de los 13 estudios de fases 3 y 4 que incluyeron un comparador, la muerte ocurrió en el 4,0% (150/3788) de los pacientes que recibieron tigeciclina y en el 3,0% (110/3646) de los pacientes que recibieron medicamentos comparadores. En un análisis en conjunto de estos estudios, la diferencia de riesgo de la mortalidad por todas las causas fue 0,9% (IC de 95% 0,1; 1,8) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con un comparador. En un análisis en conjunto de estos estudios, con base en un modelo de efectos aleatorizados por peso de estudio, existió una diferencia de riesgo ajustado de mortalidad por todas las causas fue del 0,6% (IC de 95% 0,1; 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los que fueron tratados con un comparador. No se observaron diferencias significativas entre tigeciclina y los comparadores en cada tipo de infección (ver Tabla 1). La causa del desequilibrio no fue establecida. Generalmente, las muertes fueron el resultado de un empeoramiento de la infección o de complicaciones de la infección o de comorbilidades subyacentes.

Tabla 1: Pacientes con resultado de muerte por tipo de infección					
	-Tigeciclina -		-Comparador -		Diferencia de riesgo*
Tipo de infección	n / N	%	n / N	%	% (IC 95%)
IPTBc	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5, 1,9)
IIAc	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0,8 (-0,4, 2,1)
NAC	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3, 2,7)
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)
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)**

NAC = Neumonía adquirida en la comunidad; IIAc = Infecciones intraabdominales complicadas; IPTBc = Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas

s; NAH = neumonía adquirida en el hospital; NAV = neumonía asociada a ventilación mecánica; PR = patógenos resistentes; IPD = infecciones de pie diabético.

* La diferencia entre el porcentaje de sujetos que murieron en los grupos de tratamiento con tigeciclina y con el comparador. Los IC de 95% se calcularon usando el Método de la puntuación de Wilson con corrección de continuidad.

** Diferencia de riesgo total ajustado (modelo de efectos aleatorizados por peso del estudio) e IC de 95%.

^a Estos son subgrupos de la población de NAH.

Nota: Los estudios incluyen 300, 305, 900 (IPTBc), 301, 306, 315, 316, 400 (IIAc), 308 y 313 (NAC), 311 (NAH), 307 pacientes [estudio del patógeno gram-positivo resistente en pacientes con SARM o enterococo resistente a vancomicina (ERV)] y 319 (IPD con y sin osteomielitis).

Las reacciones adversas que surgieron más comúnmente 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% moderadas; 1,1% severas). En general, náuseas o vómitos ocurrieron al inicio (días 1-2).

La discontinuación de tigeciclina estuvo mayoritariamente 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 Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). 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.

4.9 Sobredosis

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de sobredosis con tigeciclina. La administración intravenosa de tigeciclina en una dosis única de 300 mg durante 60 minutos en voluntarios sanos provocó una mayor incidencia de las náuseas y los vómitos. En estudios de toxicidad con dosis única IV llevados a cabo con tigeciclina en ratones, la mediana de la dosis letal (LD₅₀) fue 124 mg/kg en los machos y 98 mg/kg en las hembras. En ratas, la LD₅₀ estimada fue 106 mg/kg para ambos sexos. La hemodiálisis no elimina tigeciclina en cantidades significativas.

4.10 Adicción y dependencia

No se ha demostrado que exista adicción ni dependencia del medicamento y es poco probable que suceda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Antiinfeccioso. Antibacteriano del grupo de las gliciliclinas, código ATC: J01AA12.

Mecanismo de acción

Tigeciclina, un antibiótico gliciliciclina, inhibe la translación de proteínas en las bacterias mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S y el bloqueo de la entrada de las moléculas de aminoacil ARNt en el sitio A del ribosoma. Esto previene la incorporación de los residuos aminoácidos en cadenas de

péptidos elongadas. Tigeciclina lleva una porción glicilamido unida a la posición 9 de minociclina. El patrón de sustitución no está presente en ninguna tetraciclina natural ni semisintética e imparte ciertas propiedades microbiológicas que trascienden cualquier actividad *in vitro* o *in vivo* derivada de tetraciclina conocida. Asimismo, tigeciclina puede superar los dos mecanismos de resistencia a tetraciclina más importantes, la protección ribosomal y el 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 expulsión y por mutaciones en una proteína ribosómica. La tigeciclina mostró 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 los estudios *in vitro*, no se ha observado antagonismo entre tigeciclina y otros antibióticos comúnmente utilizados. En general, se considera que tigeciclina es un agente bacteriostático. A 4 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), se observó una reducción logarítmica de dos unidades en los conteos de la colonia con tigeciclina contra *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Sin embargo, tigeciclina mostró actividad bactericida y se observó una reducción logarítmica de tres unidades contra la *Neisseria gonorrhoeae*. Tigeciclina también mostró actividad bactericida contra las 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 de caldo para organismos aerobios, las CIM deben determinarse utilizando un medio de prueba que esté fresco (<de 12 horas de preparado). El procedimiento de difusión en disco utiliza discos impregnados con 15 µg de tigeciclina.

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

Para mayor comodidad, los puntos de corte de la FDA se informan en la siguiente tabla.

Tabla 2. Puntos de corte FDA						
	Concentraciones inhibitorias mínimas (µg/mL)			Difusión por discos (diámetros de la zona en mm)		
Patógeno	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluye aislados resistentes a la meticilina)	≤0,5 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. diferentes de <i>S. pneumoniae</i>	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,06 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (solamente aislados susceptibles a la vancomicina)	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-
Anaerobios ^c	≤4	8	≥16	-	-	-

S= susceptible; I= intermedio; R= resistente

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

^a La falta actual de aislados resistentes impide definir cualquier resultado aparte de “Susceptible”. Los aislamientos que producen resultados de la CIM que sugieren una categoría de “No susceptible” deben enviarse a un laboratorio de referencia para llevar a cabo más pruebas.

^b Tigeciclina tiene una actividad *in vitro* disminuida frente a *Morganella* spp., *Proteus* spp. y *Providencia* spp.

^c Dilución en agar

Relación PK/PD

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; es deseable obtener información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves.

La siguiente información proporciona solamente una orientación aproximada sobre la probabilidad de que el microorganismo sea o no susceptible a tigeciclina.

Patógeno
Especies comúnmente susceptibles
<u>Aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus</i> spp.† (incluyendo cepas resistentes a la vancomicina) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (incluyendo cepas resistentes a la meticilina) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (incluyendo cepas resistentes a la meticilina) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> † Estreptococos del grupo viridans†
<u>Aerobios Gram-negativos</u> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobios</u>

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

Datos sobre la eficacia en ensayos clínicos

Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc)

Se evaluó tigeclina en adultos para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc) en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con producto activo,

multinacionales, multicéntricos. Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguida por 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 inscribieron en estos estudios pacientes con infecciones del tejido blando profundo complicadas, como infecciones de heridas y celulitis (≥ 10 cm, que requerían cirugía/drenaje o con una enfermedad subyacente complicada), abscesos importantes, úlceras infectadas y quemaduras. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (TOC) en las poblaciones coprimarias de pacientes clínicamente evaluables (CE) y con intención de tratar clínicamente modificada (IDTc-m). Ver Tabla 4.

Tabla 4. Tasas de curación clínica de dos estudios Pivotales en infecciones de piel y tejidos blandos complicadas luego 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)
IDTc-m	429/538 (79,7)	425/519 (81,9)

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

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

Las tasas de curación clínica en la prueba de curación (TOC) por patógeno en los pacientes microbiológicamente evaluables (ME) con infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc) se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Tasas de curación clínica por patógeno causante de la infección en pacientes microbiológicamente evaluables ME con infecciones de piel y tejidos blandos complicadas IPTBc^a

Patógeno	Tigeciclina n / N (%)	Vancomicina / Aztreonam n / N (%)
<i>Escherichia coli</i>	29/36 (80,6)	26/30 (86,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/12 (83,3)	15/15 (100)
<i>Enterococcus faecalis</i> (solamente susceptible a la vancomicina)	15/21 (71,4)	19/24 (79,2)
Susceptible a la meticilina	124/137 (90,5)	113/120 (94,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) ^b		
Resistente a la meticilina	79/95 (83,2)	46/57 (80,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ^b		
CA-MRSA ^c	13/20 (65,0)	10/12 (83,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8 (100)	11/14 (78,6)
<i>Streptococcus anginosus</i> grp. ^d	17/21 (81,0)	9/10 (90,0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	31/32 (96,9)	24/27 (88,9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	7/9 (77,8)	4/5 (80,0)

^a Dos estudios pivotaes de IPTBc y dos estudios de Fase 3 de patógeno resistente

^b Incluye casos de bacteriemia concurrente.

^c CA SARM= adquirida en la comunidad (aislamientos de SARM que tienen marcadores de moléculas y virulencia comúnmente asociados con la SARM adquirida en la comunidad, como el elemento de tipo IV SCCmec y el gen pvl)

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

La tigeciclina no cumplió los criterios de no inferioridad en comparación con ertapenem en un estudio de pacientes con infección de pie diabético (Ver Tabla 6). Este fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, multinacional y multicéntrico que comparaba tigeciclina (150 mg cada 24 horas) con ertapenem (1 g cada 24 horas, con o sin vancomicina) por hasta 28 días. El resultado de eficacia primaria fue la respuesta clínica en la evaluación de la prueba de curación (PC) en la población coprimaria clínicamente evaluable (CE) y en la población clínica con intención de tratar clínicamente modificada (IDTc-m). El margen de no inferioridad fue -10% para la diferencia en las tasas de curación entre los dos tratamientos.

Tabla 6. Tasas de Curación Clínica en Pacientes con Infección de Pie Diabético hasta 28 Días de Tratamiento		
	Tigeciclina ^a n/N (%)	Ertapenem ^b (±Vancomicina) n/N (%)
CE	316/408 (77,5%) ^c	334/405 (82,5%) ^c
IDTc-m	340/476 (71,4%) ^d	363/466 (77,9%) ^d
^a 150 mg una vez cada 24 horas ^b 1 g una vez cada 24 horas ^c Diferencia ajustada = -5,5; IC 95% = -11,0, 0,1 ^d Diferencia ajustada = -6,7; IC 95% = -12,3; -1,1		

Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)

Se evaluó tigeciclina en adultos para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con producto activo, multinacionales y multicéntricos. Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguida por 50 mg cada 12 horas) con imipenem/cilastatina (500 mg IV cada 6 horas) durante 5 a 14 días. Se inscribieron en los estudios pacientes con diagnósticos complicados como apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, absceso intraabdominal, perforación del intestino y peritonitis. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (TOC) para las poblaciones coprimarias de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y con intención de tratar microbiológica modificada (IDTm-m). Ver Tabla 7.

Tabla 7. Tasas de curación clínica de dos estudios pivotaes en infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)		
	Tigeciclina ^a n/N (%)	Imipenem/ Cilastatina ^b n/N (%)
ME	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
IDTm-m	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)

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

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

Las tasas de curación clínica en la prueba de curación (TOC) por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables ME con infecciones intraabdominales complicadas IIAC se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Tasas de curación clínica según el patógeno causante de la infección en pacientes microbiológicamente evaluables ME con infecciones intraabdominales complicadas IIAC^a

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

^a Dos estudios pivotaes en IIAC y dos estudios de fase 3 de patógeno resistente

^b Incluye los aislamientos que producen ESBL

^c Incluye casos de bacteriemia concomitante

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

Enterococcus spp. resistentes a la vancomicina (VRE) y *Staphylococcus aureus* (SARM) resistentes a meticilina

Tigeciclina se evaluó en adultos para el tratamiento de diversas infecciones graves (IIAC, IPTBc y otras infecciones) debidas a VRE y SARM en el estudio 307.

El estudio 307 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con producto activo, multinacional y multicéntrico que evaluó el uso de tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV, seguida por 50 mg cada 12 horas) y de vancomicina (1 g IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) y evaluó el uso de tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV, seguida por 50 mg cada 12 horas) y de linezolid (600 mg IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones por *Enterococcus* resistentes a vancomicina (ERV) durante 7 a 28 días. En este estudio, se inscribieron pacientes con IIAC, IPTBc y otras infecciones. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la TOC para las poblaciones coprimarias de pacientes

microbiológicamente evaluables (ME) y con intención de tratar microbiológica modificada (IDTm-m). Para las tasas de curación clínica ver Tabla 9 para SARM y Tabla 10 para VRE.

Tabla 9. Tasas de curación clínica del estudio 307^a de patógeno resistente para SARM luego 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)
IIAc	13/14 (92,9)	4/4 (100,0)
IPTc	51/59 (86,4)	20/23 (87,0)
IDTm-m	75/100 (75,0)	27/33 (81,8)
IIAc	13/15 (86,7)	5/6 (83,3)
IPTBc	55/70 (78,6)	20/23 (87,0)

^a El estudio incluyó pacientes con IIAc, IPTBc y otras infecciones.

^b 100 mg inicialmente, seguidos por 50 mg cada 12 horas ^c 1 g IV cada 12 horas

Tabla 10. Tasas de curación clínica del estudio 307^a de patógeno resistente para VRE luego de 7 a 28 días de tratamiento

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

^a El estudio incluyó pacientes con IIAc, IPTBc y otras infecciones.

^b 100 mg inicialmente, seguidos por 50 mg cada 12 horas ^c Linezolid (600 mg IV cada 12 horas)

Patógenos gram-negativos resistentes

En el estudio 309, se evaluó tigeciclina en adultos para el tratamiento de diversas infecciones graves (IIAc, IPTBc, CAP y otras infecciones) producidas por patógenos gram-negativos resistentes.

El estudio 309 fue un estudio de etiqueta abierta, multinacional, multicéntrico que evaluó el uso de tigeciclina (dosis inicial de 100 mg IV seguida por 50 mg cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones por patógenos gram-negativos resistentes durante 7 a 28 días. En este estudio, se inscribieron pacientes con IIAc, IPTBc, CAP y otras infecciones. El criterio de valoración de la eficacia principal fue la respuesta clínica en la visita de la TOC para las poblaciones coprimarias en pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y con intención de tratar microbiológica modificada (IDTm-m). Ver Tabla 11.

Tabla 11. Tasas de curación clínica del estudio 309^a de patógeno resistente para patógenos gram-negativos resistentes luego de 5 a 28 días de tratamiento

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

^a El estudio incluyó pacientes con IIAc, IPTBc, CAP y otras infecciones.^b 100 mg inicialmente, seguidos por 50 mg cada 12 horas^c Incluye otros patógenos aparte de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp.^d Excluye a pacientes con control de fuente inadecuada

Infecciones micobacterianas de crecimiento rápido

En estudios clínicos no controlados y en una experiencia de uso compasivo de 8 países, 52 pacientes con infecciones micobacterianas de crecimiento rápido (la de mayor frecuencia fue la enfermedad pulmonar por *M. abscessus*) se trataron con tigeciclina, junto con otros antibióticos. Las duraciones medias y medianas de tratamiento fueron aproximadamente 5½ meses y 3 meses, respectivamente (rango: 3 días a aproximadamente 3½ años). Aproximadamente la mitad de los pacientes lograron una mejora clínica (por ejemplo, mejora en los signos y síntomas de la enfermedad pulmonar o curación de heridas, lesiones cutáneas o nódulos en la enfermedad diseminada). Aproximadamente la mitad de los pacientes requirieron la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento debido a las náuseas, los vómitos o la anorexia.

Población pediátrica

En el marco de un estudio abierto con dosis múltiples ascendentes, se les administró tigeciclina (0,75, 1 o 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 (IDTm).

Curación clínica, población IDTm			
	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

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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos medios de tigeciclina para la pauta posológica recomendada luego dosis intravenosas únicas y múltiples se resumen en la Tabla 12.

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

Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos (CV%) medios de tigeciclina

	Dosis única 100 mg	Dosis múltiples ^c 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 _{mín.} (µg/mL)	-	0,13 (59%)
t _{1/2} (h)	27,1 (53%)	42,4 (83%)
CL (L/h)	21,8 (40%)	23,8 (33%)
CL _r (mL/min)	38,0 (82%)	51,0 (58%)
V _{ss} (L)	568 (43%)	639 (48%)

^a perfusión de 30 minutos

^b perfusión de 60 minutos

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

Absorción

Tigeciclina se administra de forma intravenosa y por lo tanto presenta un 100% de biodisponibilidad.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de tigeciclina es de aproximadamente entre un 71% y un 89% en las concentraciones observadas en los estudios clínicos (0,1 a 1,0 µg/mL). Los estudios farmacocinéticos realizados en animales y en seres humanos han demostrado que tigeciclina se distribuye ampliamente por los tejidos. En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de ¹⁴C-tigeciclina, la radiactividad se distribuyó a la mayoría de los tejidos. La exposición más elevada se dio en los huesos, la médula ósea, la glándula tiroidea, el riñón, el bazo y las glándulas salivales. En los seres humanos, el promedio del volumen de distribución de tigeciclina en estado estacionario es de 500

a 700 (de 7 a 9 L/kg), lo que indica que tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos humanos.

Dos estudios examinaron el perfil farmacocinético en el estado de equilibrio de tigeciclina en tejidos o fluidos específicos de sujetos sanos que recibieron 100 mg de tigeciclina, seguidos por 50 mg cada 12 horas. En un estudio de lavado broncoalveolar, el ABC_{0-12h} ($134 \mu g \cdot h/mL$) de tigeciclina en células alveolares fue aproximadamente 77,5 veces mayor que el ABC_{0-12h} en el suero de estos sujetos, y el ABC_{0-12h} ($2,28 \mu g \cdot h/mL$) en el fluido del revestimiento epitelial fue aproximadamente 32% mayor que el ABC_{0-12h} en suero. En un estudio de ampollas en la piel, el ABC_{0-12h} ($1,61 \mu g \cdot h/mL$) de tigeciclina en el fluido de la ampolla fue aproximadamente 26% menor que el ABC_{0-12h} en el suero de estos sujetos.

En un estudio de dosis única, se administraron 100 mg de tigeciclina a sujetos antes de ser sometidos a una cirugía electiva o a un procedimiento médico para la extracción de tejido. Se midieron las concentraciones en el tejido 4 horas después de la administración de tigeciclina en las muestras de los siguientes tejidos y fluidos: vesícula biliar, pulmón, colon, fluido sinovial y hueso. Tigeciclina obtuvo concentraciones más altas en tejidos en comparación con el suero en la vesícula biliar (38- veces, $n=6$), en el pulmón (3,7 veces, $n=5$) y en el colon (2,3- veces, $n=6$). La concentración de tigeciclina en estos tejidos luego de la administración de dosis múltiples no ha sido estudiada.

Metabolismo

Tigeciclina no se metaboliza extensivamente. Los estudios *in vitro* con tigeciclina usando microsomas hepáticos humanos, cortes de hígado y hepatocitos produjeron la formación de solamente trazas de metabolitos. En voluntarios sanos de sexo masculino, que recibieron ^{14}C -tigeciclina, tigeciclina fue el principal material marcado con ^{14}C recuperado de la orina y las heces, pero también se halló un glucurónido, un metabolito N-acetil y un epímero de tigeciclina (cada uno a no más de 10% de la dosis administrada).

Eliminación

La recuperación de la radiactividad total en heces y orina luego de la administración de ^{14}C -tigeciclina indica que el 59% de la dosis se elimina por excreción biliar/fecal, y el 33% se excreta en la orina. En general, la vía principal de eliminación para tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina no modificada. La glucuronidación y la excreción renal de tigeciclina no modificada son vías secundarias.

Tigeciclina es un sustrato de P-gp basada en un estudio *in vitro* que utiliza líneas celulares que sobreexpresan P-gp. La contribución potencial del transporte mediado por P-gp a la disponibilidad *in vivo* de tigeciclina es desconocida.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En un estudio que comparó 10 pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A), 10 pacientes con deterioro hepático moderado (Child Pugh B) y cinco pacientes con deterioro hepático grave (Child Pugh C) con 23 sujetos de control sanos de la misma edad y peso, la disposición farmacocinética de la dosis única de tigeciclina no se modificó en los pacientes con deterioro hepático leve. Sin embargo, la depuración sistémica de tigeciclina se redujo un 25% y la semivida de tigeciclina se prolongó un 23% en pacientes con deterioro hepático moderado (Child Pugh B). Asimismo, la depuración sistémica de

tigeciclina se redujo un 55% y la semivida de tigeciclina se prolongó un 43% en pacientes con deterioro hepático grave (Child Pugh C).

Con base en el perfil farmacocinético de tigeciclina, no se garantiza un ajuste de la posología en pacientes (incluyendo pacientes pediátricos) con deterioro hepático de leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). Sin embargo, en pacientes con deterioro hepático grave (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe reducirse en un 50%. La dosis para adultos deberá modificarse a 100 mg seguidos de 25 mg cada 12 horas. Los pacientes que presentan deterioro hepático grave (Child Pugh C) deben tratarse con cuidado y debe controlarse su respuesta al tratamiento. (Ver Sección 4.2 Posología y forma de administración)

Insuficiencia renal

Un estudio de dosis única comparó a seis sujetos con deterioro renal grave (depuración de creatinina $Cl_{Cr} \leq 30$ mL/min), cuatro pacientes en la etapa terminal que recibieron tigeciclina 2 horas antes de la hemodiálisis, cuatro pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que recibieron tigeciclina luego de la hemodiálisis y seis sujetos sanos de control. El perfil farmacocinético de tigeciclina no se vio alterado en ninguno de los grupos de pacientes con deterioro renal, ni tigeciclina fue eliminada por la hemodiálisis. No es necesario ajustar la posología en pacientes con deterioro renal o en pacientes sometidos a diálisis. (Ver Sección 4.2 Posología y forma de administración)

Personas de edad avanzada

No se observaron diferencias generales en la farmacocinética entre los sujetos de edad avanzada sanos (n=15, edad 65-75; n=13, edad >75 y los sujetos más jóvenes (n=18) que recibieron una dosis única de tigeciclina de 100 mg. Por lo tanto, no es necesario ajustar la posología según la edad.

Niños

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 o 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, 1 o 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 \pm DS de Tigeciclina $C_{m\acute{a}x}$ y ABC en niños			
Edad (años)	N	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	ABC (ng•h/mL)*
Dosis única			
8 - 11	8	3881 \pm 6637	4034 \pm 2874
12 - 16	16	8508 \pm 11433	7026 \pm 4088
Dosis múltiple			
8 - 11	42	1911 \pm 3032	2404 \pm 1000
*Dosis única $ABC_{0-\infty}$ y dosis múltiple ABC_{0-12}			

El ABC₀₋₁₂ objetivo 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.

Sexo

En un análisis conjunto de 38 mujeres y 298 hombres que participaron en estudios de farmacología clínica, no se observaron diferencias significativas en la media (\pm DE) de la depuración de tigeciclina entre mujeres (20,7 \pm 6,5 L/h) y hombres (22,8 \pm 8,7 L/h). Por lo tanto, no es necesario un ajuste posológico con base en sexo.

Raza

En un análisis conjunto de 73 sujetos asiáticos, 53 sujetos Negros, 15 sujetos Hispánicos, 190 sujetos Blancos y 3 sujetos cuya raza se clasificó como “otra” que participaron en estudios de farmacología clínica, no hubo una diferencia significativa en la media (\pm DE) de la depuración de tigeciclina entre los sujetos asiáticos (28,8 \pm 8,8 L/h), los sujetos Negros (23,0 \pm 7,8 L/h), los sujetos hispánicos (24,3 \pm 6,5 L/h), los sujetos Blancos (22,1 \pm 8,9 L/h) ni los sujetos de raza clasificada como “otra” (25,0 \pm 4,8 L/h). Por lo tanto, no es necesario un ajuste posológico con base en la raza.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad

No se realizaron estudios durante todo el ciclo vital en animales para evaluar la carcinogenicidad potencial de la tigeciclina.

Mutagenicidad

No se encontró potencial mutagénico ni clastogénico en una serie de pruebas, incluido un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino (CHO), un ensayo de mutación primaria *in vitro* en células de CHO (locus HGRPT), ensayos *in vitro* de mutación primaria en células de linfoma de ratón, y un ensayo micronúcleo *in vivo*.

Toxicidad para la reproducción

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

En estudios preclínicos de seguridad, la tigeciclina radiomarcada con ¹⁴C atravesó la placenta y se encontró en los tejidos fetales, incluidas las estructuras óseas. La administración de tigeciclina se asoció

con ligeras reducciones en el peso fetal y una mayor incidencia de anomalías esqueléticas menores (retrasos en la osificación ósea) a exposiciones de 4,7 veces y 1,1 veces la dosis diaria humana basada en el ABC en ratas y conejos, respectivamente.

Los resultados de estudios en animales que utilizan tigeciclina radiomarcada con ^{14}C indican que la tigeciclina se excreta fácilmente a través de la leche de ratas en lactancia. De acuerdo con la biodisponibilidad oral limitada de la tigeciclina, hay poca o ninguna exposición sistémica a la tigeciclina en las crías lactantes como resultado de la exposición a través de la leche materna.

Otros

Se observó una disminución en los eritrocitos, los reticulocitos, los leucocitos y las plaquetas, en asociación con hipocelularidad de la médula ósea con exposiciones a tigeciclina de 8,1 veces y 9,8 veces la dosis diaria humana con base en el ABC en ratas y perros, respectivamente. Se comprobó que estas alteraciones se revierten dos semanas después de la dosis.

La administración en bolo intravenoso de tigeciclina se ha asociado con una respuesta histamina en estudios preclínicos. Estos efectos se observaron con exposiciones de 14,3 y 2,8 veces la dosis diaria humana con base en el ABC en ratas y perros, respectivamente.

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

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajuste de pH; Nitrógeno para la cámara de aire.

6.2 Incompatibilidades

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9%, USP y solución parenteral de dextrosa al 5%, USP e inyección USP Ringer Lactato.

Tigeciclina es compatible con los siguientes medicamentos o diluyentes para administración simultánea a través de la misma línea cuando es usado con solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9%, USP o solución parenteral de dextrosa al 5%, USP: amikacina, dobutamina, clorhidrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, Ringer-lactato, clorhidrato de lidocaína, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina/Tazobactam (Formulación EDTA), cloruro de potasio, propofol, clorhidrato de ranitidina, teofilina y tobramicina.

Los siguientes medicamentos no deben administrarse simultáneamente a través de la misma línea con tigeciclina: anfotericina B, complejo lipídico de anfotericina B, diazepam, esomeprazol y omeprazol.

6.3 Período de eficacia

24 meses, almacenado a no más de 25°C.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Polvo Liofilizado:

Almacenado a no más de 25°C.

Producto Reconstituido:

Una vez reconstituida en la bolsa IV, tigeciclina puede conservarse a no más de 25°C hasta por 24 horas, (hasta 6 horas en el frasco-ampolla y el tiempo remanente en la bolsa IV). Alternativamente, tigeciclina mezclada con cloruro de sodio al 0,9%, USP o Dextrosa USP al 5% puede ser almacenado refrigerado entre 2-8°C hasta por 48 horas, después del cual debe ser transferido a una bolsa IV.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla de vidrio tipo 1 de 5 mL.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Preparación:

El 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%, o Inyección Ringer Lactato USP, USP para obtener una concentración de 10 mg/mL de tigeciclina. El frasco-ampolla deberá moverse suavemente hasta que el liofilizado se disuelva. Inmediatamente después deberá extraerse del frasco-ampolla 5 mL de la solución reconstituida y agregarse a una bolsa IV de 100 mL para perfusión. 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. Una vez reconstituida, tigeciclina puede ser almacenada a temperatura ambiente hasta por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco-ampolla y el tiempo remanente en una bolsa IV). Alternativamente, tigeciclina mezclada con cloruro de sodio al 0,9%, USP o Dextrosa USP al 5% puede ser almacenado refrigerado entre 2-8°C hasta por 48 horas, después del cual debe ser transferido a una bolsa IV.

Producto Reconstituido:

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por partículas y decoloración (por ejemplo, verde o negro) antes de su administración.

Documento Referencia utilizado para la actualización CDS Versión 29.0

Para más información, se puede contactar con:

Laboratorios Wyeth LLC.

Depto. Médico.

Teléfono 800392348