

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 ampula
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

Propiedades Farmacocinéticas.

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%)
t _½ (h)	27.1 (53%)	42.4 (83%)
CL (L/h)	21.8 (40%)	23.8 (33%)
CL _r (mL/min)	38.0 (82%)	51.0 (58%)
V _{ss} (L)	568 (43%)	639 (48%)
^a infusión de 30 min ^b infusión de 60 minutos ^c Inicialmente 100 mg, seguidos de 50 mg cada 12 horas		

Absorción

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 a 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 un glucurónido, un metabolito N-acetil, y un epímero de tigeciclina (cada uno en no más del 10% de la dosis administrada).

Eliminación

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.

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 $Cl_c \leq 30$ 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 de edad.

Sexo

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 (\pm DE) de tigeciclina entre mujeres (20.7 ± 6.5 L/h) y varones (22.8 ± 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 (\pm DE) de tigeciclina entre los sujetos asiáticos (28.8 ± 8.8 L/h), de raza negra (23.0 ± 7.8 L/h), hispanos (24.3 ± 6.5 L/h), de raza blanca (22.1 ± 8.9 L/h), y "otra" (25.0 ± 4.8 L/h). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis con base en la raza.

Propiedades Farmacodinámicas.

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 tetraciclinas, protección ribosómica y eflujo. En consecuencia, 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 sp*, *Staphylococcus aureus*, y *Escherichia coli*. Sin embargo, tigeciclina ha mostrado cierta actividad bactericida y se ha observado una reducción de 3-log de *Neisseria gonorrhoeae*. La tigeciclina también ha demostrado actividad bactericida en contra de bacterias que causan infección respiratoria, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y *Legionella pneumophila*.

Prueba de susceptibilidad por la técnica de dilución

Para determinar las CIMs se utilizan métodos cuantitativos. Estas CIMs proporcionan estimados de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Las CIMs deben determinarse utilizando un procedimiento estandarizado basado en métodos de dilución (caldo, agar o microdilución) o equivalente utilizando un inóculo estandarizado y distintas concentraciones de 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). Los valores de la CIM deben interpretarse según los criterios proporcionados en la Tabla 2.

Prueba de susceptibilidad por la técnica de difusión

Los métodos cuantitativos que requieren medir los diámetros de zona también proporcionan estimados reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. El procedimiento estandarizado requiere el uso de concentraciones estandarizadas de inóculo. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 15 µg de tigeciclina para probar la susceptibilidad de los microorganismos a tigeciclina. La interpretación incluye la correlación del diámetro obtenido en la prueba del disco con la CIM para tigeciclina. Los reportes de laboratorio que proporcionan resultados de la prueba de susceptibilidad estándar en un solo disco con un disco de tigeciclina 15 µg deben interpretarse según los criterios de la Tabla 2.

Patógeno	Concentraciones Inhibitorias Mínimas (µg/mL)			Difusión en placa (diámetros de zonas de inhibición en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo aislados resistentes a la meticilina)	≤0.5 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. distinto a <i>S. pneumoniae</i>	≤0.25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.12 ^a	-	-	≥21	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (solo aislados susceptibles a la vancomicina)	≤0.25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 ^a	-	-	≥21	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0.12 ^a	-	-	≥27	-	-

Anaerobios ^c	≤4	8	≥16	n/a	n/a	n/a
-------------------------	----	---	-----	-----	-----	-----

S= susceptible; I= intermedio; R= resistente

^a La falta actual de aislados resistentes impide definir cualquier otro resultado que no sea "susceptible". Los aislados rindiendo resultados de CIM sugerentes de "no susceptible" deberán ser sometidos a un laboratorio de referencia para análisis adicional.

^b La tigeciclina ha disminuido su actividad in vitro contra *Morganella spp*, *Proteus spp*, y *Providencia spp*.

^c Dilución en agar

Un reporte de "Susceptible" indica que el patógeno probablemente será inhibido si el compuesto antimicrobiano alcanza las concentraciones generalmente obtenidas. Un reporte de "intermedio" indica que el resultado debe considerarse equívoco, y, si el microorganismo no es completamente susceptible a fármacos clínicamente viables, alternativos, deberá repetirse la prueba. Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en sitios del organismo en los cuales el fármaco se encuentra fisiológicamente concentrado o en situaciones en las cuales pueda utilizarse una dosis alta del fármaco. Esta categoría también proporciona una zona de amortiguación que impide que pequeños factores técnicos no controlados causen discrepancias importantes en la interpretación. Un reporte de "resistente" indica que el patógeno probablemente no será inhibido si el compuesto antimicrobiano alcanza las concentraciones generalmente obtenidas; por lo que deberá seleccionarse otro tratamiento.

Control de calidad de las pruebas de susceptibilidad

Al igual que con otras técnicas de susceptibilidad, es necesario utilizar microorganismos control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos estandarizados de laboratorio. El polvo estándar de tigeciclina debe proporcionar los valores CIM mostrados en la Tabla 3. Para la técnica de difusión que utiliza el disco con 15 µg de tigeciclina, los laboratorios deberán utilizar los criterios de la Tabla 3 para analizar cepas de control de calidad.

Microorganismo CC	Concentraciones inhibitorias mínimas (µg/ml)	Difusión en disco (diámetro de zona en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	No aplicable	20-25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.03-0.25	No aplica
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.03-0.25	20-27
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.03-0.12	No aplica
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	No aplica	9-13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.016-0.12	23-29
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.06-0.5	23-31
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 49226	No aplica	30-40
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.12-1	No aplica
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0.5-2	No aplica
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 43055	0.06-0.5	No aplica
<i>Clostridium difficile</i> ATCC 70057	0.12-1	No aplica

ATCC = Obtención de cultivo tipo americano, por sus siglas en inglés

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.

Microorganismos Susceptibles

Aerobios grampositivos:

Enterococcus avium

Enterococcus casseliflavus

*Enterococcus faecalis** (incluye cepas susceptibles a vancomicina)
Enterococcus faecalis (incluye cepas resistentes a vancomicina)
Enterococcus faecium (incluye cepas susceptibles y resistentes a vancomicina)
Enterococcus gallinarum
Listeria monocytogenes
*Staphylococcus aureus** (incluye cepas susceptibles y resistentes a meticilina, incluyendo aislados que contienen marcadores moleculares y virulencia comúnmente asociados con SARM adquirido en la comunidad incluyendo el elemento SCCmec tipo IV y el gen pvl)
Staphylococcus epidermidis (incluye cepas susceptibles y resistentes a meticilina)
Staphylococcus haemolyticus
*Streptococcus agalactiae**
*Streptococcus anginosus** (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*)
*Streptococcus pyogenes**
*Streptococcus pneumoniae** (aislados susceptible-penicilina)
Streptococcus pneumoniae (aislados susceptible-penicilina)
Streptococcus del grupo *Viridans*

Aerobios gramnegativos:

Acinetobacter calcoaceticus/baumannii complejo
Aeromonas hydrophila
*Citrobacter freundii**
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli** (incluyendo cepas productoras de betalactamasas de amplio espectro)
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus parainfluenzae
*Klebsiella oxytoca**
*Klebsiella pneumoniae** (incluyendo cepas productoras de betalactamasas de amplio espectro)
Klebsiella pneumoniae (incluyendo cepas productoras de AmpC)
*Legionella pneumophila**
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Salmonella enterica ser. Enteritidis
Salmonella enterica ser. Paratyphi
Salmonella enterica ser. Typhi
Salmonella enterica ser. Typhimurium
Serratia marcescens
Shigella boydii
Shigella dysenteriae
Shigella flexneri
Shigella sonnei
Stenotrophomonas maltophilia

Bacterias anaerobias:

*Bacteroides fragilis**
Bacteroides distasonis
Bacteroides ovatus
*Bacteroides thetaotaomicron**
*Bacteroides uniformis**
*Bacteroides vulgatus**
Clostridium difficile
*Clostridium perfringens**
Especies de *Peptostreptococcus*
*Peptostreptococcus micros**
Especies de *Porphyromonas*
Especies de *Prevotella*

Bacterias atípicas:

*Chlamydia pneumoniae**
Mycobacterium abscessus
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
*Micoplasma pneumoniae**

*Se ha demostrado eficacia clínica para aislados susceptibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

Resistentes

Aerobios gramnegativos:

Pseudomona aeruginosa

Bacterias anaerobias:

Se han encontrado que especies que no se originan de forma natural son inherentemente resistentes a tigeciclina.

Resistencia:

No se ha observado resistencia cruzada entre tigeciclina y otros antibióticos.

Tigeciclina puede superar los 2 mecanismos principales de resistencia de tetraciclina, protección y eflujo ribosómicos.

En estudios *in vitro*, no se ha observado antagonismo entre tigeciclina y otros antibióticos de la clase comúnmente utilizados.

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 n/N (%)	Vancomicina/ Aztreonam ^b n/N (%)
CE	365/422 (86.5)	364/411 (88.6)
c-mITT	429/538 (79.7)	425/519 (81.9)

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

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

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

Tabla 5. Tasas de curación clínica por patógeno infectante en los sujetos ME con cSSSI^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> (sólo cepas susceptibles a vancomicina)	15/21 (71.4)	19/24 (79.2)
<i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a metilicina (SASM) ^b	124/137 (90.5)	113/120(94.2)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina (SARM) ^b	79/95 (83.2)	46/57 (80.7)
CA-MRSA ^c	13/20 (65.0)	10/12 (83.3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8 (100)	11/14 (78.6)
Grupo de <i>Streptococcus anginosus</i> ^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 fundamentales de cSSSI y dos estudios fase 3 de patógenos resistentes
^b Incluye casos de bacteremia 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 gene pvl)
^d 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 de 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.

	Tigeciclina ^a n/N (%)	Ertapenem ^b (±vancomicina) n/N(%)
CE	316/408 (77.5%) ^c	334/405 (82.5%) ^c
c-mITT	340/476 (71.4%) ^d	363/466 (77.9%) ^d

^a 150 mg 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 intra-abdominales 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. Ver Tabla 7.

Tabla 7. Tasas de curación clínica de 2 estudios cruciales en cIAI después de 5 a 14 días de tratamiento

	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.

Patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Imipenem/cilastatina n/N (%)
<i>Citrobacter freundii</i>	12/16 (75.0)	3/4 (75.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	15/17 (88.2)	16/17 (94.1)
<i>Escherichia coli</i>	284/336 (84.5)	297/342 (86.8)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20 (95.0)	17/19 (89.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^b	42/47 (89.4)	46/53 (86.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29/38 (76.3)	35/47 (74.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a meticilina (SASM) ^c	26/28 (92.9)	22/24 (91.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM) ^c	16/18 (88.9)	1/3 (33.3)
Grupo de <i>Streptococcus anginosus</i> ^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 fundamentales de cIAI y dos estudios fase 3 de patógenos resistentes

^b Incluye aislados productores de BLEE

^c Incluye casos de bacteremia concomitante

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

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 ó 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

	Tigeciclina ^a n/N (%)	Levofloxacino ^b 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 ó 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 brazos de tratamiento.

Patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Levofloxacino n/N (%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	18/19 (94.7)	26/27 (96.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14/17 (82.4)	13/16 (81.3)
<i>Legionella pneumophila</i>	10/10 (100.0)	6/6 (100.0)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3/3 (100.0)	3/5 (60.0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	37/39 (94.9)	44/48 (91.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a meticilina (SASM)	9/12 (75.0)	8/10 (80.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sólo susceptible a la penicilina) ^b	44/46 (95.7)	39/44 (88.6)

^a Dos estudios fundamentales de NAC
^b Incluye casos de bacteremia concomitante

***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *Enterococcus sp.* resistente a vancomicina (ERV)**

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) 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.

	Tigeciclina ^b n/N (%)	Vancomicina ^c 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)

^a El estudio incluyó sujetos con cIAI, cSSSI y otras infecciones.

^b 100 mg al inicio, seguidos de 50 mg cada 12 horas

^c 1 g IV cada 12 horas

	Tigeciclina ^b n/N (%)	Linezolid ^c 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)
cIAI	1/2 (50.0)	0/1 (0.0)
cSSSI	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)

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

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 309 ^a de patógenos resistentes para patógenos Gram negativos resistentes después de 5 a 28 días de tratamiento				
		Tigeciclina ^b n/N (%)	Tigeciclina ^b n/N (%)	Tigeciclina ^b n/N (%)
Estudio 309	IIA ^c	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
ME	26/36 (72.2)	4/9 (44.4)	5/6 (83.3)	3/4 (75.0)
cIAI	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)
cIAI	6/9 (66.7) ^d	2/2 (100.0) ^d	1/1 (100.0)	1/1 (100.0) ^d
cSSSI	27/38 (71.1)	3/5 (60.0)	6/7 (85.7)	7/8 (87.5)
NAC	0/1 (0.0)	-	-	0/1 (0.0)
^a El estudio incluyó sujetos con cIAI, cSSSI y otras infecciones. ^b 100 mg al inicio, seguidos de 50 mg cada 12 horas ^c Incluye otros patógenos además de <i>E. coli</i> , <i>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.

6. CONTRAINDICACIONES

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

7. 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% 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 gliciliciclina 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 los mismos.

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 gliciliciclina 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 discontinúa 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) y pérdidas fetales en conejos.

Tigeciclina no fue teratogénica en la rata o conejo. En estudios preclínicos de seguridad, 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. A exposiciones 1.1 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC en conejos, a una dosificación que produce una mínima toxicidad materna, se observó una mayor incidencia de pérdida fetal.

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

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. De acuerdo 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.

Se desconoce si este fármaco se excreta por leche materna en humanos. Debido a que muchos fármacos son excretados en leche humana, deberá tenerse precaución al administrar tigeciclina a una mujer en etapa de lactancia. (Ver **PRECAUCIONES GENERALES).**

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%
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
<i>Trastornos sanguíneos y sistema linfático</i>	
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
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	
Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas/reacciones anafilactoides
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	
Comunes	Hipoproteinemia, hipoglucemia, apetito disminuido
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Común	Mareo, dolor de cabeza
<i>Trastornos vasculares</i>	
Comunes	Flebitis
Poco comunes	Tromboflebitis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino</i>	
Común	Neumonía
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy comunes	Náusea, vómito, diarrea
Comunes	Dolor abdominal, dispepsia
Poco comunes	Pancreatitis aguda
<i>Trastornos hepato-biliares</i>	
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 alteraciones de AST y ALT en pacientes tratados-tigeciclina más frecuentemente en el periodo de la postterapia que en aquellos en los pacientes tratados con el comparador, que fueron más frecuentes en la terapia.	
<i>Trastornos de piel y tejidos blandos</i>	
Comunes	Prurito, erupción cutánea
Frecuencia no conocida	Reacciones severas de piel, incluyendo el síndrome de Steven-Johnson
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	
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.

Tipo de infección	-Tigeciclina-		-Comparador-		Diferencia en el riesgo* %(95%/IC)
	n/N	%	n/N	%	
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.5,1.9)
clAI	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 No ajustado	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.9 (0.1, 1.8)
General ajustado	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6 (0.1, 1.2)**

NAC = Neumonía adquirida en la comunidad; clAI, 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 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

Nota: Los estudios clínicos incluyendo 300, 305, 900 (cSSSI), 301, 306, 315, 316, 400 (clAI), 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 discontinuación de tigeciclina se asoció con mayor frecuencia con náusea (1.6%) y vómito (1.3%).

10. 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 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.

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-gp). 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, rifamicina) 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.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado interacciones medicamentosas con pruebas de laboratorio.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS 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.

Trastornos de la fertilidad

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.

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 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 de edad. Por lo tanto, no se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años de edad (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 siguientes 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 amfotericina 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 ampola deberá agitarse suavemente hasta disolver el fármaco. Enseguida deberán retirarse 5 ml de la solución reconstituida del frasco ampola y agregarse a una bolsa IV de 100 ml para infusión. Para una dosis de 100 mg, reconstituya utilizando 2 frascos ampola en una bolsa IV de 100 ml. (Nota: El frasco ampola 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).

14. 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 ó 10 frascos ampola con liofilizado con 50 mg.

16. 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 vial 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 oscura o si el frasco ampolla ha sido violado.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use durante el embarazo o la lactancia
Literatura exclusiva para médicos
No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica
No se use en menores de 18 años

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.

Este medicamento puede afectar el estado de alerta, por lo que debe tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria

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

Clave de IPP: 203300423B0020
Fecha de aprobación: 09-Jun-2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno
Fecha de elaboración:	8-Jan-20
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
Fecha de Aprobación:	07/Enero/2020
Referencia:	CDSv21,22,23,24&26
Motivo y descripción del cambio:	Cambios en las secciones: 4. Indicaciibes terapéuticas, 5. Farmacocinetica y Farmacodinamia, 7. Precauciones

Generales, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 13. Dosis y vía de administración, 16. Recomendaciones sobre el almacenamiento, 17. Leyendas de protección, 18 Nombre y domicilio del laboratorio

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 ampula
Con polvo liofilizado contiene:
Tigeciclina
Excipiente cbp

50 mg

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% 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 gliciliciclina 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 los mismos.

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 gliciliciclina 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 anomalías 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 discontinúa 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) y pérdidas fetales en conejos.

Tigeciclina no fue teratogénica en la rata o conejo. En estudios preclínicos de seguridad, 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. A exposiciones 1.1 veces la dosis diaria en humanos basada en el ABC en conejos, a una dosificación que produce una mínima toxicidad materna, se observó una mayor incidencia de pérdida fetal.

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

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. De acuerdo 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.

Se desconoce si este fármaco se excreta por leche materna en humanos. Debido a que muchos fármacos son excretados en leche humana, deberá tenerse precaución al administrar tigeciclina a una mujer en etapa de lactancia. (Ver PRECAUCIONES GENERALES).

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 tige ciclina, se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Órganos y Sistemas	Reacción Adversa
<i>Trastornos sanguíneos y sistema linfático</i>	
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
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	
Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas/reacciones anafilactoides
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	
Comunes	Hipoproteinemia, hipoglucemia, apetito disminuido
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Común	Mareo, dolor de cabeza
<i>Trastornos vasculares</i>	
Comunes	Flebitis
Poco comunes	Tromboflebitis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino</i>	
Común	Neumonía
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy comunes	Náusea, vómito, diarrea
Comunes	Dolor abdominal, dispepsia
Poco comunes	Pancreatitis aguda
<i>Trastornos hepato-biliares</i>	
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 alteraciones de AST y ALT en pacientes tratados-tige ciclina más frecuentemente en el periodo de la postterapia que en aquellos en los pacientes tratados con el comparador, que fueron más frecuentes en la terapia.	
<i>Trastornos de piel y tejidos blandos</i>	
Comunes	Prurito, erupción cutánea
Frecuencia no conocida	Reacciones severas de piel, incluyendo el síndrome de Steven-Johnson
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	
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.

Tipo de infección	-Tigeciclina-		-Comparador-		Diferencia en el riesgo* %(95%/IC)
	n/N	%	n/N	%	
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.5,1.9)
clAI	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 No ajustado	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.9 (0.1, 1.8)
General ajustado	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6 (0.1, 1.2)**

NAC = Neumonía adquirida en la comunidad; clAI, 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 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

Nota: Los estudios clínicos incluyendo 300, 305, 900 (cSSSI), 301, 306, 315, 316, 400 (clAI), 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 discontinuación 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_{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 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.

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-gp). 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, rifamicina) 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 CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS 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.

Trastornos de la fertilidad

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.

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 de edad. Por lo tanto, no se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años de edad (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 siguientes 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 amfotericina 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 ampola deberá agitarse suavemente hasta disolver el fármaco. Enseguida deberán retirarse 5 ml de la solución reconstituida del frasco ampola y agregarse a una bolsa IV de 100 ml para infusión. Para una dosis de 100 mg, reconstituya utilizando 2 frascos ampola en una bolsa IV de 100 ml. (Nota: El frasco ampola 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 ó 10 frascos ampola con liofilizado con 50 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use durante el embarazo o la lactancia

Literatura exclusiva para médicos

No se deje al alcance de los niños

Su venta requiere receta médica

No se use en menores de 18 años

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.

Este medicamento puede afectar el estado de alerta, por lo que debe tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria

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

Clave de IPP: 203300423B0020
Fecha de aprobación: 09-Jun-2021

<i>Para control interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno
Fecha de elaboración:	8-Jan-20
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
Fecha de Aprobación:	07/Enero/2020
Referencia:	CDSv21,22,23,24&26
Motivo y descripción del cambio:	Cambios en las secciones: 4. Indicaciibes terapéuticas, 5. Farmacocinetica y Farmacodinamia, 7. Precauciones Generales, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 13. Dosis y vía de administración, 16. Recomendaciones sobre el almacenamiento, 17. Leyendas de protección, 18 Nombre y domicilio del laboratorio

