



**TYGACIL 50 mg**  
*(Tigeciclina)*  
**Polvo Liofilizado para Solución Inyectable**

## **1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

TYGACIL 50 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial de 5 mL de TYGACIL contiene 50 mg de tigeciclina. Luego de la reconstitución, 1 mL contiene 10 mg de tigeciclina.

### *Excipiente(s)*

Para conocer el listado completo de los excipientes, consulte la sección 7.1.

## **3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Intravenosa

## **4. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

## **5. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

### **5.1 Indicaciones terapéuticas**

TYGACIL es un medicamento indicado para adultos y niños desde los ocho años para el tratamiento de las siguientes infecciones (consulte la sección 5.4 y la sección 6.1):

- Infecciones cutáneas y de tejido blando complicadas (cSSTI), a excepción de infecciones de pie diabético (consulte la sección 5.4);
- Infecciones intra-abdominales complicadas (cIAI).

TYGACIL se debe administrar solamente en situaciones en las que ningún otro antibiótico alternativo resulte apropiado (consulte la sección 5.4, la sección 5.8 y la sección 6.1).

Se debe tener en cuenta la recomendación oficial sobre la administración adecuada de agentes antibacterianos.

### **5.2 Posología y método de administración**

#### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada para adultos es una dosis inicial de 100 mg seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas por un periodo de 5 días a 14 días.

La duración del tratamiento debe basarse en la severidad, el lugar de la infección y la respuesta clínica del paciente.

##### *Niños y adolescentes (de 8 años a 17 años de edad)*

Tigeciclina se debe utilizar solamente para tratar pacientes de 8 años de edad o mayores después de consultar con un médico con experiencia adecuada en el control de enfermedades infecciosas.

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

Adolescentes de 12 años a <18 años: 50 mg de tigeciclina cada 12 horas por un periodo de 5 días a 14 días.

### *Ancianos*

No es necesario ajustar la posología en pacientes de tercera edad (consulte la sección 6.2).

### *Deterioro hepático*

No es necesario ajustar la posología en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (clasificación de Child Pugh A y Child Pugh B).

En pacientes (incluso en pacientes pediátricos) con deterioro hepático severo (clasificación de Child Pugh C), la dosis de tigeciclina se debe reducir en un 50%. La dosis en pacientes adultos se debe reducir a 25 mg cada 12 horas luego de la dosis de carga de 100 mg. Los pacientes con deterioro hepático severo (clasificación de Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y se debe monitorear su respuesta al tratamiento (consulte la sección 5.4 y la sección 6.2).

### *Deterioro renal*

No es necesario ajustar la posología de tigeciclina en pacientes con deterioro renal o en pacientes bajo tratamiento de hemodiálisis (consulte la sección 6.2).

### *Población pediátrica*

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de TYGACIL en niños menores de 8 años de edad. No existen datos disponibles. TYGACIL no debe ser administrado en niños menores de 8 años debido a que puede provocar la decoloración dental (consulte la sección 5.4 y la sección 6.1).

### Método de administración

Tigeciclina se administra solamente por medio de infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos a 60 minutos (consulte la sección 5.4 y la sección 7.6). Tigeciclina se debe administrar preferentemente mediante una infusión durante 60 minutos en pacientes pediátricos (consulte la sección 5.4).

Para obtener instrucciones acerca de la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, consulte la sección 7.6.

## **5.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 7.1.

Los pacientes con hipersensibilidad a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas pueden presentar hipersensibilidad a tigeciclina.

## **5.4 Advertencias especiales y precauciones de administración**

En estudios clínicos realizados sobre infecciones cutáneas y de tejido blando complicadas (cSSTI), infecciones intra-abdominales complicadas (cIAI), infecciones de pie diabético, neumonía nosocomial y estudios en patógenos resistentes, se observó una proporción de mortalidad numéricamente más elevada entre pacientes tratados con tigeciclina en comparación con el tratamiento comparador. Aún se desconocen las causas de estos hallazgos pero no se puede descartar la existencia de una eficacia y una seguridad menores que en los comparadores del estudio.

### Superinfección

En ensayos clínicos en pacientes con cIAI, una cicatrización deficiente de la herida quirúrgica fue asociada con la superinfección. Un paciente que desarrolla una cicatrización deficiente debe ser monitoreado para detectar superinfección (consulte la sección 5.8).

Los pacientes que desarrollan superinfecciones, en especial neumonía nosocomial, parecen estar asociados a resultados menos satisfactorios. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar el desarrollo de superinfección. Si luego del inicio del tratamiento con tigeciclina se presenta un foco de infección diferente de cSSTI o cIAI, se debe considerar la posibilidad de comenzar un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección(es) presente(s).

### Anafilaxia

Se informaron reacciones de anafilaxia/anafilactoide potencialmente mortales con la administración de tigeciclina

(consulte la sección 5.3 y la sección 5.8).

### Insuficiencia hepática

Se informaron casos de lesiones hepáticas con un patrón predominantemente colestásico en pacientes bajo tratamiento con tigeciclina, que incluyen algunos casos de insuficiencia hepática con un resultado mortal. A pesar de que la insuficiencia hepática puede ocurrir en pacientes tratados con tigeciclina debido a afecciones subyacentes o a medicamentos concomitantes, se debe considerar una posible contribución de tigeciclina (consulte la sección 5.8).

### Antibióticos de la clase de las tetraciclinas

Los antibióticos de la clase de las gliciliclinas son estructuralmente similares a los de la clase de antibióticos de las tetraciclinas. Tigeciclina puede provocar reacciones adversas similares a la clase de antibióticos de las tetraciclinas. Tales reacciones pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebri, pancreatitis y acción anti-anabólica que provocó un incremento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), azotemia, acidosis, e hiperfosfatemia (consulte la sección 5.8).

### Pancreatitis

Se registró pancreatitis aguda, que puede ser seria, (frecuencia: poco frecuente) en asociación con el tratamiento con tigeciclina (consulte la sección 5.8). El diagnóstico de pancreatitis aguda deberá ser considerado en pacientes que ingieren tigeciclina y desarrollen síntomas signos clínicos, o alteraciones en los resultados de laboratorio que indiquen pancreatitis aguda. La mayoría de los casos que se informaron se desarrollaron luego de al menos una semana de tratamiento. Se informaron casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos de pancreatitis. Los pacientes generalmente presentan mejorías luego de que se interrumpe el tratamiento con tigeciclina. Se debe considerar la posibilidad del cese del tratamiento con tigeciclina en casos donde se sospeche la presencia de pancreatitis.

### Enfermedades subyacentes

Es limitada la experiencia en cuanto a la administración de tigeciclina para el tratamiento de infecciones en pacientes con enfermedades subyacentes severas.

En ensayos clínicos sobre cSSTI, el tipo más frecuente de infección entre los pacientes tratados con tigeciclina fue celulitis (58,6%), seguida por abscesos importantes (24,9%). No se inscribieron pacientes con enfermedades subyacentes severas, tales como pacientes inmunocomprometidos, pacientes con infecciones de úlcera de decúbito, o pacientes que tuvieron infecciones que requirieron más de 14 días de tratamiento (por ejemplo, fascitis necrotizante). Se inscribió una cantidad limitada de pacientes con factores de comorbilidad, tales como diabetes (25,8%), enfermedad vascular periférica (10,4%), abuso de sustancias por vía intravenosa (4,0%) e infección causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivo (1,2%). También existe una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteriemia concurrente (3,4%). Por lo tanto, se debe tener cuidado al tratar a dichos pacientes. Los resultados en un estudio grande en pacientes con infección de pie diabético demostraron que tigeciclina fue menos efectiva que el comparador. Por lo tanto, no se recomienda la administración de tigeciclina en estos pacientes (consulte la sección 5.1).

En ensayos clínicos sobre cIAI, el tipo más frecuente de infección entre los pacientes tratados con tigeciclina fue apendicitis complicada (50,3%), seguida por otros diagnósticos informados con menos frecuencia, tales como colecistitis complicada (9,6%), perforación de intestino (9,6%), absceso intra-abdominal (8,7%), perforación de úlcera gástrica o duodenal (8,3%), peritonitis (6,2%) y diverticulitis complicada (6,0%). De estos pacientes, un 77,8% presentó peritonitis aparente en la exploración quirúrgica. Existía una cantidad limitada de pacientes con enfermedad subyacente severa, tales como pacientes inmunocomprometidos, pacientes con puntajes de APACHE II (Evaluación Fisiológica Aguda y de Salud Crónica) >15 (3,3%), o con varios abscesos intra-abdominales aparentes en la exploración quirúrgica (11,4%). También existe una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteriemia concurrente (5,6%). Por lo tanto, se debe tener cuidado al tratar a dichos pacientes.

Se debe considerar la posibilidad de realizar un tratamiento antibacteriano de combinación en los casos en que tigeciclina se deba administrar a pacientes severamente enfermos con cIAI secundaria a perforación intestinal clínicamente aparente o a pacientes con sepsis incipiente o choque séptico (consulte la sección 5.8).

No se estableció adecuadamente el efecto de colestasis en la farmacocinética de tigeciclina. La excreción biliar representa aproximadamente el 50% del total de la excreción de tigeciclina. Por lo tanto, se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes que presenten colestasis.

Se debe utilizar el tiempo de protrombina u otra prueba de anticoagulación adecuada para monitorear a los pacientes si tigeciclina se administra con anticoagulantes (consulte la sección 5.5).

Se informó colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos y esta puede tener un rango de severidad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier agente antibacteriano (consulte la sección 5.8).

La administración de tigeciclina puede causar el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo a hongos. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento (consulte la sección 5.8).

Los resultados de estudios en ratas con tigeciclina demostraron decoloración ósea. Se puede asociar a tigeciclina con decoloración dental permanente en seres humanos si se la administra durante el desarrollo de los dientes (consulte la sección 5.8).

#### Población pediátrica

La experiencia clínica en la administración de tigeciclina para el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos de 8 años de edad o más es muy limitada (consulte la sección 5.8 y la sección 6.1). En consecuencia, la administración en niños se debe limitar a esas situaciones clínicas en las que no haya tratamientos antibacterianos alternativos disponibles.

Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas muy frecuentes en niños y adolescentes (consulte la sección 5.8). Se debe estar atento a una posible deshidratación. Tigeciclina se debe administrar preferentemente mediante una infusión con una duración de 60 minutos en pacientes pediátricos.

Con frecuencia, se informa dolor abdominal en niños al igual que en adultos. El dolor abdominal puede ser un indicio de pancreatitis. Si se desarrolla pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con tigeciclina.

Se deben monitorear las pruebas de función hepática, los parámetros de coagulación, los parámetros de hematología, la amilasa y la lipasa antes de iniciar el tratamiento con tigeciclina y regularmente durante el tratamiento.

No se debe administrar TYGACIL a niños menores de 8 años de edad debido a la falta de datos sobre la seguridad y la eficacia en este grupo etario y debido a que tigeciclina puede estar asociada a la decoloración dental permanente (consulte la sección 5.2 y la sección 5.8).

### **5.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacción se realizaron solamente en adultos.

La administración concomitante de tigeciclina y warfarina (dosis única de 25 mg) a sujetos sanos resultó en una disminución de la eliminación de R-warfarina y S-warfarina de 40% y 23%, y en un aumento del área bajo la curva (ABC) de 68% y 29%, respectivamente. Aún se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los datos disponibles no indican que esta interacción pueda resultar en cambios importantes de la Relación Normalizada Internacional (INR). Sin embargo, debido a que tigeciclina puede prolongar tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), las pruebas de coagulación relevantes deben ser monitoreadas cuidadosamente cuando se administre tigeciclina de forma simultánea con anticoagulantes (consulte la sección 5.4). Warfarina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina.

Tigeciclina no se metaboliza de manera extensiva. Por lo tanto, no se espera que la eliminación de tigeciclina se vea afectada por los principios activos que inhiben la actividad de las isoformas del citocromo P450 (CYP450). *In vitro*, tigeciclina no es un inhibidor competitivo ni un inhibidor irreversible de las enzimas del CYP450 (consulte la sección 6.2).

Tigeciclina administrada en la pauta recomendada no afectó la proporción o el alcance de la absorción, o la eliminación de digoxina (dosis de 0,5 mg seguida por una dosis diaria de 0,25 mg) cuando se la administró a adultos

sanos. Digoxina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la posología cuando tigeciclina se administra con digoxina.

En estudios *in vitro*, no se observó antagonismo entre tigeciclina y otras clases de antibióticos frecuentemente administrados.

La administración concurrente de antibióticos con anticonceptivos orales puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

En función de un estudio *in vitro* se determinó que tigeciclina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp). Los inhibidores de P-gp (p. ej., ketoconazol o ciclosporina) o los inductores de P-gp (p. ej., rifampicina) administrados de forma simultánea pueden afectar la farmacocinética de tigeciclina (consulte la sección 6.2).

## **5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No existen datos o, si existen, son muy escasos, sobre la administración de tigeciclina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva (consulte la sección 6.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Tal cual se conoce para la clase de antibióticos de las tetraciclinas, tigeciclina también puede inducir defectos dentales permanentes (decoloración y defectos en el esmalte de los dientes) y un retraso en los procesos de osificación en los fetos, expuestos *in utero* durante la última mitad del periodo de gestación, y en niños menores de ocho años de edad debido al enriquecimiento en los tejidos con un alto recambio de calcio y formación de complejos de quelato de calcio (consulte la sección 5.4). No se debe administrar tigeciclina durante el embarazo, a menos que la afección clínica de la mujer requiera un tratamiento con tigeciclina.

### Lactancia

Se desconoce si se excreta tigeciclina/metabolitos en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado excreción de tigeciclina/metabolitos en la leche (consulte la sección 6.3). No se puede descartar un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe tomar una decisión con respecto a interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse de seguir el tratamiento con tigeciclina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### Fertilidad

Tigeciclina no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratas en exposiciones de hasta 4,7 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC. En ratas hembras, no hubo efectos relacionados con el compuesto sobre los ovarios o ciclos estrales en exposiciones de hasta 4,7 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC.

## **5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas**

Pueden registrarse mareos y esto puede tener un efecto en la capacidad para conducir y operar máquinas (consulte la sección 5.8).

## **5.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La cantidad total de pacientes con cSSTI y cIAI tratados con tigeciclina en los estudios clínicos de Fase 3 y Fase 4 fue de 2393.

En ensayos clínicos, las reacciones adversas emergentes del tratamiento relacionadas con el medicamento fueron náuseas (21%) y vómitos reversibles (13%), que normalmente se registraron temprano (entre los días 1-2 del tratamiento) y generalmente tuvieron una severidad leve o moderada.

Las reacciones adversas informadas con tigeciclina, incluyendo los ensayos clínicos y la experiencia de postcomercialización, se presentan en la tabla a continuación.

### Lista tabulada de reacciones adversas

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Muy Frecuente ≥1/10</b>	<b>Frecuente de ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco Frecuente de ≥1/1000 a &lt;1/100</b>	<b>Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones		sepsis/choque séptico, neumonía, absceso, infecciones		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (TPTa), tiempo de protrombina prolongado (TP)	trombocitopenia, aumento de la relación normalizada internacional (INR)	hipofibrinogenemia
Trastornos del sistema inmunológico				reacciones de anafilaxia/anafilatoide* (consulte la sección 5.3 y la sección 5.4)
Trastornos metabólicos y alimentarios		hipoglicemia, hipoproteïnemia		
Trastornos del sistema nervioso		mareos		
Trastornos vasculares		flebitis	tromboflebitis	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos, diarrea	dolor abdominal, dispepsia, anorexia	pancreatitis aguda (consulte la sección 5.4)	
Trastornos hepato biliares		aspartato aminotransferasa (AST) elevada en suero, y alanina aminotransferasa (ALT) elevada en suero, hiperbilirrubinemia	ictericia, lesión hepática, principalmente colestásica	insuficiencia hepática* (consulte la sección 5.4)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		prurito, erupción		Reacciones cutáneas severas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson*
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		cicatrización deficiente, reacción en el lugar de la inyección, dolor de cabeza	inflamación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección, flebitis en el lugar de la inyección	
Pruebas complementarias		amilasa elevada en suero, nitrógeno ureico en sangre (BUN) elevado		

\*Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada en el periodo de postcomercialización

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Efectos de la clase de antibióticos*

Colitis pseudomembranosa que puede tener un rango de severidad de leve a potencialmente mortal (consulte la sección 5.4).

Crecimiento excesivo de organismos no susceptibles incluyendo a hongos (consulte la sección 5.4).

##### *Efectos de la clase de las tetraciclinas*

Los antibióticos de la clase de las gliciliclinas son estructuralmente similares a los de la clase de antibióticos de las tetraciclinas. Las reacciones adversas de la clase de las tetraciclinas pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebri, pancreatitis y acción antianabólica que provocó un incremento de BUN, azotemia, acidosis, e hiperfosfatemia (consulte la sección 5.4).

Se puede asociar a tigeciclina con decoloración dental permanente si se la administra durante el desarrollo de los dientes (consulte la sección 5.4).

En los estudios clínicos de Fase 3 y Fase 4 sobre cSSTI y cIAI, las reacciones adversas serias relacionadas con la infección fueron informadas más frecuentemente con tigeciclina (7,1%) frente a comparadores (5,3%). Se observaron diferencias importantes en sepsis/choque séptico con tigeciclina (2,2%) frente a comparadores (1,1%).

Las anomalías de AST y ALT en pacientes tratados con tigeciclina fueron informadas más frecuentemente en el periodo posterior al tratamiento que en los pacientes tratados con comparador, las cuales ocurrieron con más frecuencia durante el tratamiento.

En todos los estudios de Fase 3 y Fase 4 (sobre cSSTI y cIAI), se registraron muertes en 2,4% (54/2216) de los pacientes que recibieron tigeciclina y en 1,7% (37/2206) de los pacientes que recibieron principios activos comparadores.

#### Población pediátrica

Existían muy pocos datos de seguridad de dos estudios de farmacocinética (PK) (consulte la sección 6.2). No se observó ninguna inquietud de seguridad nueva o inesperada con tigeciclina en estos estudios.

En un estudio de PK abierto y de una sola dosis ascendente, se investigó la seguridad de tigeciclina en 25 niños de entre 8 años y 16 años que se habían recuperado recientemente de infecciones. El perfil de reacción adversa de tigeciclina en estos 25 sujetos fue generalmente coherente con el de los adultos.

También se investigó la seguridad de tigeciclina en un estudio de PK abierto de dosis múltiples ascendentes en 58 niños de entre 8 años y 11 años con cSSTI (n = 15), cIAI (n = 24) o neumonía adquirida en la comunidad (n = 19). El perfil de reacción adversa de tigeciclina en estos 58 sujetos fue generalmente coherente con el de los adultos, a excepción de las náuseas (48,3%), los vómitos (46,6%) y el aumento de lipasa en suero (6,9%) que se observaron con mayor frecuencia en niños que en adultos.

#### Informe de las sospechas de reacciones adversas

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre los riesgos/beneficios del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud que informen todas las sospechas de reacción adversa a través del sistema nacional.

### **5.9 Sobredosis**

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de sobredosis. La administración intravenosa de tigeciclina en una dosis única de 300 mg durante 60 minutos en voluntarios sanos tuvo como resultado un aumento de la incidencia de náuseas y vómitos. Tigeciclina no se elimina en cantidades significativas por hemodiálisis.

## **6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **6.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para administración sistémica, tetraciclinas, código de clasificación anatómica, terapéutica y química de medicamentos (ATC): J01AA12.

#### Mecanismo de acción

Tigeciclina, un antibiótico de la clase de las gliciliclinas, inhibe la traslación de proteínas en bacterias al unirse a la subunidad ribosómica 30S y bloquear la entrada de moléculas de aminoacil-ácido ribonucleico de transferencia (ARNt) en el lugar A del ribosoma. Esto previene la incorporación de residuos de aminoácidos a cadenas peptídicas en elongación.

En general, tigeciclina se considera un antibiótico bacteriostático. A 4 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), se observó una reducción logarítmica de 2 en los recuentos de colonias con tigeciclina en comparación con *Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, y *Escherichia coli*.

#### Mecanismo de resistencia

Tigeciclina puede superar los dos mecanismos principales de resistencia de las tetraciclinas, protección y eflujo ribosómicos. Se demostró la resistencia cruzada entre tigeciclina y aislados resistentes a minociclina entre las *Enterobacteriaceae* debido a la bombas de eflujo de resistencia multi-fármaco (MDR). No existe resistencia cruzada basada en el objetivo entre tigeciclina y la mayoría de las clases de antibióticos.

Tigeciclina es vulnerable a las bombas de eflujo multi-fármaco codificadas de manera cromosómica de *Proteae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los patógenos de la familia de *Proteae* (especies de *Proteus*, especies de *Providencia*, y especies de *Morganella*) son generalmente menos susceptibles a tigeciclina que otros miembros de la familia de *Enterobacteriaceae*. La disminución de la susceptibilidad en ambos grupos se atribuyó a la sobreexpresión de la bomba de eflujo multifármaco no específica AcrAB. La disminución de susceptibilidad en *Acinetobacter baumannii* se atribuyó a la sobreexpresión de la bomba de eflujo AdeABC.

#### Puntos de corte

Los puntos de corte de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) establecidos por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son los siguientes:

*Staphylococcus* spp. Sensible (S)  $\leq 0,5$  mg/L y Resistente (R)  $> 0,5$  mg/L  
*Streptococcus* spp. diferente de *S. pneumoniae* S  $\leq 0,25$  mg/L y R  $> 0,5$  mg/L  
*Enterococcus* spp. S  $\leq 0,25$  mg/L y R  $> 0,5$  mg/L  
*Enterobacteriaceae* S  $\leq 1(^{\wedge})$  mg/L y R  $> 2$  mg/L

( $\wedge$ ) Tigeciclina disminuyó la actividad *in vitro* en comparación con *Proteus*, *Providencia*, y *Morganella* spp.

Para las bacterias anaerobias existe evidencia clínica de eficacia en infecciones intra-abdominales polimicrobianas pero no existe correlación entre los valores de CIM, los datos de PK/farmacodinamia (PD) y el resultado clínico. Por lo tanto, no se brinda un punto de corte para susceptibilidad. Se debe tener en cuenta que las distribuciones de CIM para organismos de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium* son amplias y pueden incluir valores que exceden los 2 mg/L de tigeciclina.

Hay muy poca evidencia de la eficacia clínica de tigeciclina en comparación con enterococos. Sin embargo, las infecciones intra-abdominales polimicrobianas demostraron que responden al tratamiento con tigeciclina en los ensayos clínicos.

#### Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es preferible contar con información local sobre resistencia, en particular cuando se tratan infecciones severas. Cuando sea necesario, se deberá buscar una opinión experta cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente sea cuestionable, por lo menos en algunos tipos de infecciones.

<b>Patógeno</b>
<b>Especies Frecuentemente Susceptibles</b>
<u>Aerobios gram-positivos</u>
<i>Enterococcus</i> spp.†
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
Grupo de <i>Streptococcus anginosus</i> * (incluye <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> y <i>S. constellatus</i> )
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococci del grupo viridans
<u>Aerobios gram-negativos</u>



<b>Patógeno</b>
<i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Anaerobios</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<u>Aerobios gram-negativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobios</u> Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i> †
<b>Organismos intrínsecamente resistentes</b>
<u>Aerobios gram-negativos</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\*denota especies frente a las que se considera que la actividad se demostró satisfactoriamente en los estudios clínicos.

† consulte la sección 6.1, *Puntos de corte* mencionada anteriormente.

#### Electrofisiología cardíaca

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

#### Población pediátrica

En un estudio abierto y con dosis múltiples ascendentes, 39 niños de entre 8 años y 11 años con cIAI o cSSTI recibieron tigeciclina (0,75 mg/kg, 1 mg/kg o 1,25 mg/kg). Todos los pacientes recibieron tigeciclina intravenosa (i.v.) por un mínimo de 3 días consecutivos hasta un máximo de 14 días consecutivos, con la opción de cambiar por un antibiótico oral el día 4 o después.

La cura clínica se evaluó entre 10 días y 21 días después de la administración de la última dosis del tratamiento. El resumen de respuesta clínica en los resultados de la población con intención de tratar modificada (IDTm) se muestra en la tabla que aparece a continuación.

<b>Cura Clínica, Población con IDTm</b>			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicación	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
General	9/10 (90,0)	8/13 (62,0%)	12/16 (75,0)

Los datos de eficacia que se muestran previamente se deben observar con precaución, ya que en este estudio se

permitió la administración de antibióticos concomitantes. También se debe tener en cuenta la cantidad pequeña de pacientes.

## 6.2 Propiedades farmacocinéticas

### 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 oscila entre aproximadamente 71% y 89% en concentraciones observadas en estudios clínicos (de 0,1 µg/mL a 1,0 µg/mL). Los estudios de farmacocinética en animales y seres humanos demostraron que tigeciclina se distribuye fácilmente a los tejidos.

En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de tigeciclina <sup>14</sup>C, la radioactividad se distribuyó bien a la mayoría de los tejidos, con la exposición total más alta observada en médula ósea, glándulas salivales, glándula tiroides, bazo y riñón. En seres humanos, el promedio del volumen de distribución en estado de equilibrio de tigeciclina fue entre 500 L y 700 L (de 7 L/kg a 9 L/kg), lo que indica que tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos.

No existen datos acerca de si tigeciclina puede atravesar la barrera hematoencefálica en los seres humanos.

En estudios de farmacología clínica que utilizan una pauta posológica terapéutica de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 h, el estado de equilibrio del suero de tigeciclina C<sub>máx</sub> fue de 866 ng/mL ± 233 ng/mL para infusiones de 30 minutos y de 634 ng/mL ± 97 ng/mL para infusiones de 60 minutos. El ABC<sub>0h-12h</sub> del estado de equilibrio fue de 2349 ng•h/mL ± 850 ng•h/mL.

### Biotransformación

En promedio, se calcula que menos del 20% de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. En voluntarios masculinos sanos, luego de la administración de tigeciclina <sup>14</sup>C, tigeciclina sin cambio fue el material primario marcado con <sup>14</sup>C que se recuperó en orina y heces, pero también se encontraron un glucurónido, un metabolito N-acetil y un epímero de tigeciclina.

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 inhibición competitiva. Además, tigeciclina no demostró dependencia de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) en la inhibición de CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Esto indica la ausencia de inhibición basada en el mecanismo de estas enzimas de CYP.

### Eliminación

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

La eliminación total de tigeciclina es de 24 L/h luego de la infusión intravenosa. La eliminación renal es aproximadamente el 13% de la eliminación total. Tigeciclina muestra una eliminación poliexponencial a partir del suero con una vida media de eliminación terminal media luego de dosis múltiples de 42 horas, aunque existe alta variabilidad entre individuos.

Estudios *in vitro* que utilizan células procedentes de cáncer de colon (Caco-2) indican que tigeciclina no inhibe el flujo de digoxina, lo que indica que tigeciclina no es un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). Esta información *in vitro* es coherente con la falta de efecto de tigeciclina sobre la eliminación de digoxina que se observó en el estudio *in vivo* de interacciones medicamentosas que se describió anteriormente (consulte la sección 5.5).

Tigeciclina es un sustrato de P-gp basado en un estudio *in vitro* que utiliza una línea celular que sobreexpresa la P-gp. Se desconoce la posible contribución del transporte mediado por P-gp en la distribución *in vivo* de tigeciclina. Los inhibidores de P-gp (p. ej., ketoconazol o ciclosporina) o los inductores de P-gp (p. ej., rifampicina) administrados de forma simultánea pueden afectar la farmacocinética de tigeciclina.

## Poblaciones especiales

### *Deterioro hepático*

La distribución farmacocinética de una sola dosis de tigeciclina no se modificó en pacientes con deterioro hepático leve. Sin embargo, la depuración sistémica de tigeciclina disminuyó un 25% y un 55% y la vida media de tigeciclina se prolongó un 23% y un 43% en pacientes con deterioro hepático moderado o severo (clasificación de Child Pugh B y C), respectivamente (consulte la sección 5.2).

### *Deterioro renal*

La distribución farmacocinética de una sola dosis de tigeciclina no se modificó en pacientes con insuficiencia renal (eliminación de creatinina < de 30 mL/min, n = 6). En casos de deterioro renal severo, el ABC fue 30% más alto que en sujetos con función renal normal (consulte la sección 5.2).

### *Ancianos*

No se observaron diferencias generales en la farmacocinética entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes sanos (consulte la sección 5.2).

### *Población pediátrica*

La farmacocinética de tigeciclina se investigó en dos estudios. En el primer estudio se inscribieron niños de 8 años a 16 años (n = 24) que recibieron dosis únicas de tigeciclina (0,5 mg/kg, 1 mg/kg o 2 mg/kg, hasta una dosis máxima de 50 mg, 100 mg y 150 mg, respectivamente) administrada por vía intravenosa durante 30 minutos. El segundo estudio se realizó en niños de 8 años a 11 años que recibieron dosis múltiples de tigeciclina (0,75 mg/kg, 1 mg/kg o 1,25 mg/kg, hasta una dosis máxima de 50 mg) cada 12 horas administradas por vía intravenosa durante 30 minutos. No se administró una dosis de carga en estos estudios. Los parámetros de farmacocinética se resumen en la tabla que se muestra a continuación.

<b>Dosis Normalizada a 1 mg/kg Media ± DE (Desviación Estándar) C<sub>máx</sub> y ABC de Tigeciclina en Niños</b>			
Edad (años)	N	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	ABC (ng•h/mL)*
<b>Dosis única</b>			
8-11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12-16	16	8508 ± 11.433	7026 ± 4088
<b>Dosis múltiples</b>			
8-11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

\* ABC de dosis única 0-∞, ABC<sub>0h-12h</sub> de dosis múltiples

El ABC<sub>0h-12h</sub> objetivo en adultos después de la dosis de carga recomendada de 100 mg y 50 mg cada 12 horas fue de aproximadamente 2500 ng•h/mL.

El análisis de farmacocinética poblacional de ambos estudios identificó el peso corporal como covariable de eliminación de tigeciclina en niños de 8 años de edad y más grandes. 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 años a <12 años y de 50 mg cada 12 horas para adolescentes de 12 años a <18 años probablemente tendría como consecuencia exposiciones comparables con aquellas observadas en adultos tratados con la pauta posológica aprobada.

En muchos niños en estos estudios se observaron valores de C<sub>máx</sub> más altos que en pacientes adultos. Como consecuencia de esto, se debe tener especial cuidado con la proporción de infusión de tigeciclina en niños y adolescentes.

### *Sexo*

No se registraron diferencias de importancia clínica en la eliminación de tigeciclina entre hombres y mujeres. Se calculó que el ABC era 20% más alto en mujeres que en hombres.

### *Raza*

No se registraron diferencias en la eliminación de tigeciclina en función de la raza.

### *Peso*

La eliminación, la eliminación normalizada por el peso y el ABC no fueron notablemente diferentes entre los pacientes con diferentes pesos corporales, que incluye a aquellos que pesaban ≥125 kg. EL ABC fue un 24% más bajo en pacientes que pesaban ≥125 kg. No existen datos disponibles para pacientes que pesaban 140 kg y más.

### **6.3 Datos preclínicos de seguridad**

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros, se ha observado reducción/atrofia linfóide de ganglios linfáticos, bazo y timo, disminución de eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, en combinación con hipocelularidad de médula ósea y efectos gastrointestinales y renales adversos con tigeciclina en exposiciones de 8 veces a 10 veces la dosis diaria en seres humanos sobre el ABC en ratas y perros, respectivamente. Se demostró que estas alteraciones fueron reversibles después de dos semanas de dosificación.

Se observó decoloración ósea en ratas. Este hecho no fue reversible luego de dos semanas de dosificación.

Los resultados de estudios en animales indican que tigeciclina atraviesa la placenta y se encuentra en tejidos del feto.

En estudios de toxicidad para reproducción, se observó disminución en el peso fetal en ratas y conejos (con retrasos en la osificación asociados) y pérdidas fetales en conejos con tigeciclina. Tigeciclina no fue teratogénica en ratas ni conejos. Tigeciclina no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratas en exposiciones de hasta 4,7 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC. En ratas hembras, no hubo efectos relacionados con el compuesto sobre los ovarios o ciclos estrales en exposiciones de hasta 4,7 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC.

Los resultados de estudios en animales que utilizaron tigeciclina marcada con <sup>14</sup>C indican que tigeciclina se excreta fácilmente en la leche de ratas que estén amamantando a sus crías. De manera coherente con la biodisponibilidad oral limitada de tigeciclina, existe poca o ninguna exposición sistémica a tigeciclina en cachorros lactantes como consecuencia de la exposición mediante la leche materna.

No se realizaron estudios vitalicios en animales para evaluar el potencial carcinógeno de tigeciclina pero los estudios de genotoxicidad a corto plazo arrojaron resultados negativos.

La administración intravenosa en bolo de tigeciclina se asoció con una respuesta de histamina en estudios en animales. Estos efectos se observaron en exposiciones de 14 veces y 3 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC en ratas y perros, respectivamente.

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

## **7. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

### **7.1 Lista de Excipientes**

Lactosa monohidratada, Ácido clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH) y Agua para inyección.

### **7.2 Incompatibilidades**

Los siguientes principios activos no deberían administrarse simultáneamente por el mismo conector en Y que tigeciclina: Anfotericina B, anfotericina B complejo lipídico, diazepam, esomeprazol, omeprazol y soluciones intravenosas que puedan causar un aumento del pH por encima de 7.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 7.6.

### **7.3 Tiempo de vida útil**

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

Una vez reconstituido y diluido en la bolsa o en otro envase apropiado para infusión (p. ej., frasco de vidrio), tigeciclina debe administrarse inmediatamente.

### **7.4 Precauciones especiales de conservación**

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

Para obtener información sobre las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del medicamento, consulte la sección 7.3.

## 7.5 Precauciones especiales de eliminación y otros tipos de manipulación

El polvo se debe reconstituir con 5,3 mL de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), solución para inyección de dextrosa de 50 mg/mL (5%) o solución para inyección de Ringer Lactato para obtener una concentración de 10 mg/mL de tigeciclina. El vial se debe agitar suavemente hasta disolver el medicamento. A continuación, se debe retirar 5 mL del vial de la solución reconstituida y agregarlos en una bolsa intravenosa de 100 mL para infusión u otro envase apropiado para infusión (p. ej., un frasco de vidrio).

Para una dosis de 100 mg, reconstituya utilizando dos viales en una bolsa intravenosa de 100 mL u otro envase apropiado para infusión (p. ej., un frasco de vidrio). Nota: El vial contiene un excedente de 6%. De esta manera, 5 mL de solución reconstituida equivalen a 50 mg del principio activo.

La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja; de no ser así, deseche la solución. Se deben inspeccionar visualmente los productos parenterales para detectar material particulado y decoloración (p. ej., verde o negra) antes de la administración.

Tigeciclina se debe administrar por vía intravenosa mediante una vía destinada a eso o mediante un conector en Y. Si se utiliza la misma vía intravenosa para la infusión secuencial de varios principios activos, se debe enjuagar la vía antes y después de la infusión de tigeciclina, ya sea con solución para inyección de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) o con solución para inyección de dextrosa de 50 mg/mL (5%). La inyección se debe preparar con una solución para infusión compatible con tigeciclina y con cualquier otro(s) medicamento(s) administrado(s) por medio de esta vía común (consulte la sección 7.2).

Este medicamento debe utilizarse solamente para una sola dosis; se debe eliminar cualquier medicamento que no haya sido utilizado o cualquier material de desecho según los requisitos locales.

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), solución para inyección de dextrosa de 50 mg/mL (5%) y solución para inyección de Ringer Lactato.

Cuando se administra por medio de un conector en Y, se demuestra la compatibilidad de tigeciclina diluida en cloruro de sodio 0,9% para inyección con los siguientes medicamentos o diluyentes: amikacina, dobutamina, clorhidrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, solución de Ringer Lactato, clorhidrato de lidocaina, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina/tazobactama (formulación de ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]), cloruro de potasio, propofol, clorhidrato de ranitadina, teofilina y tobramicina.

Teléfono: +511-615-2100