

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TIGECICLINA Richet ®
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución para infusión IV
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	LABORATORIOS RICHET S.A., BUENOS AIRES, REPÚBLICA ARGENTINA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-064-J01
Fecha de Inscripción:	3 de mayo de 2016
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
tigeciclina	50,0 mg
Lactosa monohidratada	Ya lo
Hidróxido de sodio	
Ácido clorhídrico	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 24 meses Producto reconstituido: 48 horas. Si se almacena por debajo de 30 °C
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C (48 horas).

Indicaciones terapéuticas:

La Tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos citados en los siguientes cuadros clínicos en pacientes adultos mayores de 18 años:

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

Infecciones intraabdominales complicadas causadas por *Citrobacter freundii*; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*; *Enterococcus faecalis*

(solo aislados sensibles a vancomicina); *Staphylococcus aureus* (sólo aislados sensibles a meticiclina); grupo *Streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus*; *S. intermedius* y *S. constellatus*); *Bacteroides fragilis*; *Bacteroides thetaiotaomicron*; *Bacteroides uniformis*; *Bacteroides vulgatus*; *Clostridium perfringens* y *Peptostreptococcus micros*.

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

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

Una vez obtenido el cultivo y la información de sensibilidad, los mismos deberán ser considerados para determinar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dichos datos, la epidemiología bacteriana y los patrones de sensibilidad locales, contribuirán para la selección empírica del tratamiento.

Contraindicaciones:

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

No administrar a menores de 18 años.

Precauciones:

Generales: Se recomienda precaución cuando se considere la monoterapia con tigeciclina en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas secundarias a perforación intestinal clínicamente aparente. En estudios en Fase 3 en infecciones intraabdominales complicadas (= 1642), 6 pacientes tratados con tigeciclina y 2 pacientes tratados con imipenem/cilastatina presentaron perforación intestinal y desarrollaron sepsis/shock séptico. Los 6 pacientes tratados con tigeciclina tuvieron mayores puntajes APACHE II (mediana 13) que los 2 pacientes tratados con imipenem/cilastatina (puntajes APACHE II = 4 y 6). Debido a las diferencias en los puntajes APACHE II basales entre los grupos de tratamiento y números totales bajos, no puede establecerse la relación de esta consecuencia con el tratamiento.

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

Como con otras tetraciclinas, pancreatitis ha sido reportada con el uso de tigeciclina.

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

Al igual que con otros antibióticos, el empleo de este medicamento puede provocar crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles resistentes, incluidos los hongos. Se deberá controlar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento. En caso de sobreinfecciones, se deberán instituir las medidas adecuadas. La prescripción de tigeciclina en ausencia de una infección bacteriana comprobada o firmemente sospechada no es

probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes al antibiótico.

Pacientes con VIH.

Pacientes con enfermedad vascular periférica.

Diabéticos.

Pacientes con colestasis.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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

Los antibióticos de la clase de las gliciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos tetraciclínicos.

En consecuencia, tigeciclina debe administrarse con precaución en pacientes con conocida hipersensibilidad a las tetraciclinas.

El empleo de tigeciclina durante el desarrollo dentario (segunda mitad del embarazo, lactancia e infancia hasta los 8 años de edad) puede causar decoloración permanente de los dientes (amarillo, gris, marrón). Los resultados de los estudios con tigeciclina en ratas demostraron decoloración ósea. Tigeciclina no debe emplearse durante la dentición, salvo que otros medicamentos no sean probablemente eficaces o estén contraindicados.

La colitis pseudomembranosa ha sido asociada con casi todos los antibióticos y su severidad puede variar desde leve hasta poner en peligro la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos.

Empleo en pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tigeciclina en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda su administración en pacientes menores de 18 años. (Ver: Advertencias).

Empleo en geriatría

Del total de sujetos que recibieron tigeciclina en los estudios clínicos de Fase 3 (n=2514), 664 eran de 65 ó más años y 288 de 75 años o mayores. Si bien no se observaron diferencias globales inesperadas en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los sujetos más jóvenes, no debe excluirse la posibilidad de una mayor sensibilidad a los eventos adversos en algunos ancianos.

La FDA recomienda su uso en circunstancias donde otros tratamientos alternativos no sean adecuados.

Antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante este, es preciso realizar pruebas de función hepática, así como monitorizar los parámetros de coagulación y hematológicos, así como niveles de amilasa y lipasa.

Efectos indeseables:

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo distintas condiciones, la incidencia de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con un medicamento no pueden compararse directamente con la incidencia en los estudios clínicos con otro medicamento y puede no reflejar las incidencias observadas en la práctica. Sin embargo, la información de reacciones adversas proveniente de estudios clínicos proporciona una base para identificar los eventos adversos que pudieran estar relacionados con el empleo del medicamento y obtener índices aproximados.

Los estudios clínicos de Fase 3 incorporan 1415 pacientes tratados con tigeciclina. Se suspendió la administración de la droga debido a efectos adversos emergentes del tratamiento en el 5% de los pacientes en comparación con el 4,7% de los controles (5,3% para vancomicina/aztreonam y 4,4% para imipenem/cilastatina). La tabla 11 presenta la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en la evaluación de cura informada en $\geq 2\%$ de los pacientes en estos estudios independientemente de la causalidad.

Tabla 11: Incidencia (%) de eventos adversos emergentes del tratamiento en la evaluación de cura informada en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados en estudios clínicos de Fase 3.

<u>Sistema orgánico</u>	Tigeciclina ^a	Drogas Comparativas ^b
Eventos adversos	(N= 1415)	(N = 1382)
<u>Generales</u>		
Dolor abdominal	6,8	5,7
Absceso	3,2	2,6
Astenia	2,5	1,7
Dorsalgia	1,2	2,3
Fiebre	7,1	9,8
Cefalea	5,9	6,5
Infección	8,3	5,4
Dolor	3,7	2,9
<u>Sistema cardiovascular</u>		
Hipertensión	4,9	5,6
Hipotensión	2,3	1,7
Flebitis	1,8	3,8
<u>Sistema digestivo</u>		
Constipación	2,8	4,1
Diarrea	12,7	10,8
Dispepsia	2,9	1,6
Náuseas	29,5	15,8
Vómitos	19,7	10,8
<u>Sistema hemolinfático</u>		
Anemia	4,2	4,8
Leucocitosis	3,7	2,5
Trombocitopenia	6,1	6,2
<u>Metabólico y nutricional</u>		
Fosfatasa alcalina aumentada	3,5	2,6
Amilasa aumentada	3,1	1,4

Bilirrubinemia	2,3	0,9
Nitrógeno ureico en sangre aumentado	2,1	0,2
Cicatrización anormal	3,5	2,6
Hiperglucemia	1,8	2,9
Hipopotasemia	2,1	2,9
Hipoproteinemia	4,5	3,0
Deshidrogenada láctica aumentada	4,0	3,5
Edema periférico	3,3	3,3
TGO aumentada ^c	4,3	4,4
TGP aumentada ^c	5,6	4,7
<u>Sistema nervioso</u>		
Mareos	3,5	2,7
Insomnio	2,3	3,3
<u>Sistema respiratorio</u>		
Aumento de la tos	3,7	3,8
Disnea	2,9	2,7
Hallazgo físico pulmonar	1,9	2,2
<u>Pies y faneras</u>		
Prurito	2,6	4,1
Exantema	2,4	4,1
Sudoración	2,3	1,6
<u>Otros</u>		
Reacción local a Procedimientos	9,0	9,1

^a 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas.

^b Vancomicina/aztreonam, Imipenem/cilastatina, Linezolid

^c Las anomalías en las pruebas de función hepática fueron más frecuentes en el período postratamiento en los pacientes tratados con Tigeciclina, mientras que en los controles fueron más frecuentes durante el tratamiento.

En los estudios de Fase 3 que incluyeron agentes comparativos y emplearon una aleatorización de 1:1 se produjeron decesos en el 4,7% (107/2274) de los pacientes tratados con tigeciclina y en el 3,8% (85/2264) de los pacientes tratados con drogas comparativas; esta diferencia no es estadísticamente significativa y no puede establecerse la relación causal con el tratamiento.

Además, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos por indicación. En general, los decesos representaron complicaciones de la enfermedad subyacente o avance de la enfermedad.

En los estudios clínicos de Fase 3 se comunicaron eventos adversos serios relacionados con infección en una mayor incidencia en los pacientes tratados con tigeciclina (6,7%) que en los controles (4,6%). Se observaron diferencias significativas en sepsis/shock séptico con tigeciclina (1,5%) vs. las drogas comparativas (0,5%). Debido a las diferencias basales entre los grupos de tratamiento en este subgrupo de pacientes, no puede establecerse la relación de este evento con el tratamiento. Otros eventos incluyeron diferencias no significativas en abscesos (1,8% vs. 1,6%) e infecciones, incluidas infección de heridas (1,7% vs. 1,1%) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los controles, respectivamente.

Los eventos adversos más comunes emergentes del tratamiento fueron náuseas y vómitos, que en general se produjeron en el 1º - 2º día de tratamiento. La mayoría de los casos de náuseas y vómitos asociados con tigeciclina y con las drogas comparativas fueron de severidad leve o moderada. En los pacientes tratados con tigeciclina, la incidencia de náuseas fue del 26,4% (16,9% leves, 8,1% moderadas, 1,3% severas) y la incidencia de vómitos fue del 18,1% (11,0% leves; 6,1% moderados; 1,0% severos). En pacientes tratados por infecciones complicadas de piel y faneras, la incidencia de náuseas fue del 35,0% con tigeciclina y del 8,9% con vancomicina/aztreonam; la incidencia de vómitos fue del 20,0% con tigeciclina y del 4,2% con vancomicina/aztreonam. En pacientes tratados por infecciones intraabdominales complicadas, la incidencia de náuseas fue del 25,3% con tigeciclina y del 20,5% con imipenem/cilastatina; la incidencia de vómitos fue del 19,5% con tigeciclina y del 15,3% con imipenem/cilastatina.

La suspensión del tratamiento con tigeciclina estuvo más frecuentemente asociada con náuseas (1,1%) y vómitos (1,1%). La suspensión del tratamiento con drogas comparativas estuvo más frecuentemente asociada con exantema (1,1% vancomicina/aztreonam) y náuseas (1,0% imipenem/cilastatina).

Se informaron los siguientes eventos adversos relacionados con el medicamento en forma infrecuente ($\geq 0,2\%$ y $<2\%$) en pacientes tratados con tigeciclina en los estudios de Fase 3.

Generales: inflamación en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección, shock séptico, reacción alérgica, escalofríos, edema en el sitio de la inyección, flebitis en el sitio de la inyección.

Sistema cardiovascular: tromboflebitis, bradicardia, taquicardia, vasodilatación.

Sistema digestivo: anorexia, xerostomía, ictericia, heces anormales.

Sistema metabólico/nutricional: creatinina elevada, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia.

Sistema nervioso: somnolencia.

Sentidos: alteración del gusto.

Sistema hemolinfático: tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) prolongado, tiempo de protrombina (PT) prolongado, eosinofilia, aumento del índice internacional normalizado, trombocitopenia.

Sistema genitourinario: moniliasis vaginal, vaginitis, leucorrea.

Posología y método de administración:

El régimen posológico recomendado de tigeciclina es una dosis inicial de 100 mg, seguido de 50 mg cada 12 horas. Las infusiones intravenosas (IV) de tigeciclina deberán administrarse durante aproximadamente 30 a 60 minutos cada 12 horas.

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

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

Pacientes con compromiso hepático: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con compromiso hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). En base al perfil farmacocinético de tigeciclina en pacientes con compromiso hepático severo (Child Pugh C), deberá modificarse la dosis de tigeciclina a 100 mg seguida de 25 mg cada 12 horas. Se recomienda precaución y monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C). (Ver: Farmacocinética, Insuficiencia hepática).

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en pacientes menores de 18 años y, por lo tanto, no se recomienda su administración en estos pacientes. (Ver: Advertencias).

Ancianos: No se requieren ajustes posológicos en los ancianos (Ver: Empleo geriátrico).

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

Forma de administración: Infusión endovenosa.

Preparación: El polvo liofilizado debe reconstituirse con 5,3 ml de solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9%, USP o solución parenteral de dextrosa al 5%, USP o solución parenteral de Ringer-lactato USP para obtener una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina. El frasco ampolla deberá moverse suavemente hasta que el polvo se disuelva.

Extraer 5 ml de la solución reconstituida del frasco ampolla y agregarlos a una bolsa IV de 100 ml para infusión. Para la preparación de una dosis de 100 mg, emplear dos frascos ampolla para la reconstitución agregándolos a una bolsa IV de 100 ml (Nota: El frasco ampolla contiene un 6% de excedente. Por lo tanto, 5 ml de la solución reconstituida equivalen a 50 mg del medicamento). La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja, de lo contrario, deberá descartarse. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por partículas y decoloración (por ejemplo, verde o negro) antes de su administración cuando la solución y el envase lo permitan. Una vez reconstituida, la tigeciclina puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco ampolla y el tiempo restante en la bolsa IV). La tigeciclina mezclada con solución parenteral de cloruro de sodio 0,9% USP o solución de dextrosa 5% USP, también puede conservarse en heladera entre 2° C y 8° C durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida a la bolsa IV.

La tigeciclina puede administrarse por vía endovenosa a través de una línea dedicada o un sitio en Y. Si se utiliza la misma línea intravenosa para la infusión sucesiva de varios medicamentos, deberá enjuagarse la línea antes y después de la infusión de tigeciclina con solución parenteral de cloruro de sodio 0,9% USP o de dextrosa 5% USP. La inyección deberá prepararse con una solución para infusión compatible con tigeciclina o con cualquier otro medicamento o medicamentos administrados a través de esta línea en común.

(Ver: Compatibilidades, Incompatibilidades).

Compatibilidades, incompatibilidades: Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución parenteral de cloruro de sodio 0,9% USP; solución parenteral de dextrosa 5% USP y solución parenteral de Ringer-lactato USP.

La tigeciclina es compatible con los siguientes medicamentos o diluyentes cuando se utiliza con solución parenteral de cloruro de sodio 0,9% USP o solución parenteral de dextrosa 5% USP y se administra simultáneamente a través de la misma línea: amicacina, dobutamina, clorhidrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, Ringer-lactato, clorhidrato de lidocaína, morfina, norepinefrina, piperacilina/tazobactam (formulación con EDTA), cloruro de potasio, propofol, clorhidrato de ranitidina, teofilina y tobramicina.

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En un estudio de interacción farmacológica se coadministró tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0.5 mg seguido por 0.25 mg cada 24 horas) a sujetos sanos. La tigeciclina redujo levemente la $C_{máx}$ de la digoxina en un 13 % pero no alteró el AUC o el clearance de la digoxina. Esta pequeña variación en la $C_{máx}$ no alteró los efectos farmacodinámicos de equilibrio de la digoxina según lo determinado por la modificación en los intervalos del ECG. Además la digoxina no alteró el perfil farmacocinético de la tigeciclina. En consecuencia, no se requiere ajuste posológico cuando la tigeciclina se administra con la digoxina.

La administración concomitante de tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) con warfarina (dosis única de 25 mg) a sujetos sanos se redujo el clearance de R-warfarina y S-warfarina en un 40 % y 23 % y aumentó el AUC en un 68 % y 29 % respectivamente. La tigeciclina no alteró significativamente el perfil farmacocinético de los efectos de la warfarina sobre el aumento del índice internacional normalizado.

Además, la warfarina no alteró el perfil farmacocinético de la tigeciclina. Sin embargo, deberán realizarse controles del tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación si se administra tigeciclina con warfarina.

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

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

Interferencia con prueba de laboratorio y diagnósticas:

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

Abuso y dependencia:

No se ha demostrado abuso ni dependencia del fármaco, considerándose improbable.

Carcinogénesis, mutagénesis, Daño de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de longevidad en animales para evaluar el potencial carcinogenético de la tigeciclina. No se observó potencial mutagénico ni clastogénico en la siguiente batería de ensayos: ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hamster chino (CHO), ensayo in vitro de mutación de avance en células CHO (locus HGRPT), ensayo in vitro de mutación de avance de células de linfoma de ratón y ensayo in vivo de micronúcleos. La tigeciclina no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ratas expuestas hasta 5 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el AUC. No se observaron efectos relacionados con el compuesto en ovarios o ciclos estruales de ratas hembra expuestas hasta 5 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el AUC.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

La tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los resultados de los estudios en animales indican que la tigeciclina cruza la barrera placentaria y se detecta en tejidos fetales. Se ha observado disminución del peso fetal en ratas y

conejos (con retardos asociados en la osificación) y pérdida fetal en conejos con la tigeciclina.

La tigeciclina no demostró ser teratogénica en ratas o conejos. En estudios preclínicos de seguridad, la tigeciclina marcada con C14 cruzó la placenta, siendo detectada en tejidos y estructuras óseas fetales. La administración de tigeciclina estuvo asociada con reducciones leves en el peso fetal y mayor incidencia de anomalías esqueléticas menores (retardos en la osificación) en ratas y conejos expuestos a 4,7 y 1,1 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el AUC. En dosificaciones de mínima toxicidad materna, se observó una mayor incidencia de pérdida fetal en conejos expuestos a 1,1 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el AUC.

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con tigeciclina en mujeres embarazadas.

La tigeciclina debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Parto y trabajo de parto:

No se ha evaluado la administración de tigeciclina durante el trabajo de parto y el parto.

Lactancia

Los estudios en animales con tigeciclina marcada con C14 indican que la tigeciclina se excreta rápidamente a través de la leche de ratas amamantando. De acuerdo con la limitada biodisponibilidad oral de la tigeciclina, la exposición sistémica a la tigeciclina en la cría lactante como resultado de la exposición a través de la leche materna, es mínima o nula.

No se sabe si la tigeciclina se excreta en la leche materna en seres humanos. Debido a que muchas drogas pasan a la leche materna, se recomienda precaución al administrar tigeciclina a mujeres en período de lactancia. (Ver: Advertencias).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

Sobredosis:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con tigeciclina. La administración endovenosa de tigeciclina en una dosis única de 300 mg durante 60 minutos a voluntarios sanos produjo una mayor incidencia de náuseas y vómitos. En estudios de toxicidad de dosis únicas IV llevados a cabo con tigeciclina en ratones, la dosis letal media (DL50) estimada fue de 124 mg/kg en machos y 98 mg/kg en hembras. En ratas, la DL50 estimada fue de 106 mg/kg para ambos sexos.

La tigeciclina no es eliminada en cantidades significativas por hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

La Tigeciclina, un antibiótico glicilclínico, inhibe la transducción proteica bacteriana uniéndose a la subunidad ribosómica 30S y bloqueando la entrada de moléculas del aminoacil tARN (ARN de transferencia) al sitio A del ribosoma. De esta forma impide la incorporación de residuos de aminoácidos en la elongación de las cadenas peptídicas. La tigeciclina transporta un grupo glicilamido adherido a la posición 9 de la minociclina. El modelo de sustitución no se encuentra en ninguna tetraciclina de origen natural o semisintética y confiere ciertas propiedades microbiológicas que exceden cualquier actividad

in vitro o in vivo conocida de los derivados tetraciclínicos. Además la tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas, la protección ribosómica y la bomba de eflujo. Por consiguiente, la tigeciclina ha demostrado actividad in vitro o in vivo frente a un amplio espectro de bacterias patógenas. No se ha observado resistencia cruzada entre tigeciclina y otros antibióticos. En estudios in vitro no se observaron antagonismos entre tigeciclina y otros antibióticos comúnmente utilizados. En general la tigeciclina es bacteriostática. Con 4 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), se observó una reducción de 2 log en el recuento de colonias con la tigeciclina contra *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Sin embargo, la tigeciclina ha demostrado cierta actividad bactericida y se ha observado una reducción de 3 log contra *Neisseria gonorrhoeae*.

Técnicas de dilución: Se emplean los métodos cuantitativos para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) antibacterianas. Estas CIM proporcionan estimaciones de la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Las CIM deben determinarse con un procedimiento estandarizado basado en los métodos de dilución (caldo, agar o microdilución) o métodos equivalentes con concentraciones estandarizadas de inóculos y de tigeciclina. En las pruebas por el método de dilución en caldo para microorganismos aerobios, la CIM debe determinarse en medios de prueba frescos (12 horas). Los valores de las CIM deben interpretarse conforme a los criterios señalados en la Tabla 1.

Técnicas de difusión: Los métodos cuantitativos que requieren determinación del diámetro de las zonas de inhibición también proporcionan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Un método estandarizado de este tipo requiere el empleo de concentraciones estandarizadas de inóculos. Dicho método utiliza discos de papel impregnados con 15µg de tigeciclina para comprobar la susceptibilidad de los microorganismos a la tigeciclina. La interpretación correlaciona el diámetro obtenido en el disco con la CIM para la tigeciclina. El informe de laboratorio con los resultados de la prueba de susceptibilidad estandarizada en un disco impregnado con 15µg de tigeciclina deberá interpretarse según los criterios especificados en la Tabla 1.

Técnicas para anaerobios: Las pruebas de sensibilidad de las bacterias anaerobias con Tigeciclina deben efectuarse por el método de dilución en agar debido a que no se han establecido los parámetros de Control de Calidad para la dilución en caldo.

Tabla 1: Criterios interpretativos de los resultados de las pruebas de susceptibilidad para tigeciclina.

	Concentración inhibitoria mínima (µg/ml)			Difusión en disco (diámetros de zona en mm)		
Bacteria	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluidos aislados resistentes a meticilina)	≤ 0,5 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. Excepto <i>S.pneumoniae</i>	≤ 0,25 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,12 ^a	-	-	≥ 21	-	-

Enterococcus faecalis (sólo aislados sensibles a vancomicina)	$\leq 0,25^a$	-	-	≥ 19	-	-
Enterobacteriaceae ^b	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	15 - 18	≤ 14
Haemophilus influenzae	$\leq 1^a$	-	-	≥ 21	-	-
Moraxella catarrhalis	$\leq 0,12^a$	-	-	≥ 27	-	-
Anaerobios ^c	≤ 4	8	≥ 16	n/a	n/a	n/a

^a La ausencia actual de aislados resistentes imposibilita definir otros resultados fuera de “Sensible”. Los aislados que arrojen resultados de CIM indicativos de “No sensible” deberán someterse al laboratorio de referencia para pruebas adicionales.

^b La tigeciclina tiene menor actividad in vitro contra Morganella spp., Proteus spp., y Providencia spp.

^c Dilución en agar.

Un informe de “Sensible” indica que es probable la inhibición del germen si el antibiótico alcanza las concentraciones normalmente alcanzables. Un informe de “Intermedio” indica que el resultado debe considerarse como erróneo y, si el microorganismo no es totalmente sensible a otros fármacos clínicamente factibles, se deberá repetir la prueba. Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en sitios del organismo en los que el fármaco alcanza concentraciones fisiológicas o en situaciones en las que pueden emplearse dosis altas. Esta categoría también proporciona una zona buffer que impide que pequeños factores técnicos difíciles de controlar causen discrepancias significativas en la interpretación. Un informe de “Resistente” indica que es improbable la inhibición del germen si el antibiótico logra las concentraciones generalmente alcanzables y, por lo tanto, deberá seleccionarse otra terapéutica.

Control de calidad:

Al igual que con otros métodos de susceptibilidad, es necesario el empleo de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos estandarizados de laboratorio. El polvo estándar de tigeciclina deberá proporcionar los valores CIM indicados en la Tabla 2. Cuando se emplea el método de difusión en disco impregnado con 15µg de tigeciclina, los laboratorios deberán utilizar los criterios de la Tabla 2 para determinar las cepas de control de calidad.

Tabla 2: Rangos de control de calidad aceptables para pruebas de susceptibilidad:

Microorganismos de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima (µg/ml)	Difusión en disco (diámetros de zona en mm)
Staphylococcus aureus ATCC 25923	No aplicable	20 – 25
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,03 – 0,25	No aplicable
Escherichia coli ATCC 25922	0,03 – 0,25	20 – 27

Enterococcus faecalis ATCC 29212	0,03 – 0,12	No aplicable
Pseudomona aeruginosa ATCC 27853	No aplicable	9 – 13
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,016 – 0,12	23 - 29
Haemophilus influenzae ATCC 49247	0,06 – 0,5	23 – 31
Neisseria gonorrhoeae ATCC 49226	No aplicable	30 – 40
Bacteroides fragilis ^a ATCC 25285	0,12 - 1	No aplicable
Bacteroides thetaiotaomicron ^a ATCC 29741	0,5 - 2	No aplicable
Eubacterium lentum ^a ATCC 43055	0,06 – 0,5	No aplicable
Clostridium difficile ATCC 70057	0,12 - 1	No aplicable

ATC: American Type Culture Collection.

^a difusión en agua.

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

Susceptibles:

Aerobios gram-positivos: Enterococcus avium, Enterococcus casseliflavus, Enterococcus faecalis* (incluye cepas sensibles a vancomicina), Enterococcus faecalis (incluye cepas resistentes a vancomicina), Enterococcus faecium (incluye cepas sensibles y resistentes a vancomicina), Enterococcus gallinarum, Listeria monocitogenes, Staphylococcus aureus* (incluye cepas sensibles y resistentes a meticilina incluso aislados que soportan marcadores moleculares y de virulencia comúnmente asociados con S. aureus meticilino-resistentes extrahospitalario, incluido el elemento SCCmec tipo IV y el gen pvl), Staphylococcus epidermis (incluye cepas sensibles y resistentes a meticilina), Staphylococcus haemolyticus, Streptococcus agalactiae*, Streptococcus anginosus* (incluye S. anginosus, S. intermedius, S. constellatus), Streptococcus pyogenes*, Streptococcus pneumoniae* (aislados sensibles a penicilina), Streptococcus pneumoniae (aislados resistentes a penicilina), Streptococcus del grupo viridans.

Aerobios gram-negativos: Complejo Acinetobacter calcoaceticus/baumannii, Aeromonas hydrophila Citrobacter freundii*, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae*, Escherichia coli* (incluidas cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido [BLEE]), Haemophilus influenzae, Haemophilus para influenzae, Klebsiella oxytoca*, Klebsiella pneumoniae* (incluidas cepas productoras de BLEE), Klebsiella pneumoniae (incluidas cepas productoras de Amp C), Legionella pneumophila*, Moraxella

catarrhalis*, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Salmonella enterica serotipo Enteritidis, Salmonella enterica serotipo Paratyphi, Salmonella enterica serotipo Typhi, Salmonella entérica serotipo Typhimurium, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Serratia marcescens, Shigella sonnei, Stenotrophomonas maltophilia.

Bacterias anaerobias: *Bacteroides fragilis**, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron**, *Bacteroides uniformis**, *Bacteroides vulgatus**, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens**, *Peptostreptococcus* spp., *Peptostreptococcus micros**, *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp.

Bacterias atípicas: *Chlamydia pneumoniae**, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycoplasma pneumoniae**

* Se ha demostrado eficacia clínica frente a aislados sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

Resistentes:

Aerobios gram-negativos: *Pseudomonas aeruginosa*

Bacterias anaerobias: No se han hallado especies naturales intrínsecamente resistentes a tigeciclina.

Resistencia:

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

La tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas, la protección ribosómica y la bomba de expulsión. En estudios in vitro no se han observado antagonismos entre tigeciclina y otras clases de antibióticos comúnmente utilizados.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Infecciones complicadas de piel y faneras:

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y faneras en dos estudios aleatorios, doble ciego, controlados con principios activos, multicéntricos y multinacionales. Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con Vancomicina (1g IV cada 12 horas)/Aztreonam (2 g IV cada 12 horas) durante 5 a 14 días. Se incluyeron pacientes con infecciones complicadas de tejido blando profundo, como infección de heridas y celulitis (≥ 10 cm, que requerían cirugía/drenaje o con enfermedad subyacente complicada), abscesos mayores, úlceras infectadas y quemaduras. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de valoración de curación en la población co-primaria de pacientes clínicamente evaluables (CE) y por intención de tratamiento clínicamente modificada (ITc-m). Ver Tabla 3.

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

	<i>Tigeciclina</i>^a n/N (%)	<i>Vancomicina/Aztreonam</i>^b n/N (%)
CE	365/422 (86,5)	364/411 (88,6)
ITc-m	429/538 (79,7)	425/519 (81,9)

^a 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

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

La tabla 4 presenta los índices de curación clínica, por microorganismos patógenos, en la evaluación de curación de pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas de piel y faneras.

Tabla 4: Índice de curación clínica por microorganismos patógenos en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas de piel y faneras ^a.

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

^a Dos estudios en infecciones complicadas de piel y faneras y dos estudios en Fase 3 de bacterias resistentes.

^b Incluye casos de bacteriemia concomitante

^c MRSA extrahospitalario, aislados de MRSA que soportan marcadores moleculares y de virulencia comúnmente asociados con S. aureus meticilino-resistente extrahospitalario, incluido el elemento SCCmec tipo IV y el gen pvl.

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

Infecciones complicadas intraabdominales:

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

Tabla 5: Índices de cura clínica de dos estudios centrales en infecciones intraabdominales complicadas:

	<i>Tigeciclina</i>^a n/N (%)	<i>Vancomicina/Aztreonam</i>^b n/N (%)
Integrado		
ME	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
ITm-m	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)
Estudio 301		
ME	199/247 (80,6)	210/255 (82,4)
ITm-m	227/309 (73,5)	244/312 (78,2)
Estudio 306		
ME	242/265 (91,3)	232/258 (89,9)
ITm-m	279/322 (86,6)	270/319 (84,6)

^a 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

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

La tabla 6 presenta los índices de curación clínica, por microorganismos patógenos, en la evaluación de curación de pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas intraabdominales.

Tabla 6: Índices de curación clínica por microorganismos patógenos en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas intraabdominales^a

Microorganismo patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Imipenem/Cilastatina n/N (%)
Citrobacter freundii	12/16 (75,0)	3/4 (75,0)
Enterobacter cloacae	15/17 (88,2)	16/17 (94,1)
Escherichia coli	284/336 (84,5)	297/342 (86,8)
Klebsiella oxytoca	19/20 (95,0)	17/19 (89,5)
Klebsiella pneumoniae ^b	42/47 (89,4)	46/53 (86,8)
Enterococcus faecalis	29/38 (76,3)	35/47 (74,5)
Staphylococcus aureus sensible a meticilina ^c	26/28 (92,9)	22/24 (91,7)
Staphylococcus aureus resistente a meticilina ^c	16/18 (88,9)	1/3 (33,3)
Grupo Streptococcus anginosus ^d	101/119 (84,9)	60/79 (75,9)
Bacteroides fragilis	68/88 (77,3)	59/73 (80,8)

Bacteroides thetaiotaomicron	36/41 (87,8)	31/36 (86,1)
Bacteroides uniformis	12/17 (70,6)	14/16 (87,5)
Bacteroides vulgatus	14/16 (87,5)	4/6 (66,7)
Clostridium perfringens	18/19 (94,7)	20/22 (90,9)
Peptostreptococcus micros	13/17 (76,5)	8/11 (72,7)

^a Dos estudios centrales en infecciones complicadas intraabdominales y dos estudios de Fase 3 de bacterias resistentes.

^b Incluye aislados productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

^c Incluye casos de bacteriemia concomitante

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

Enterococcus spp. resistentes a vancomicina (VRE) y Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (MRSA):

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de diversas infecciones serias (infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones) debidas a VRE y MRSA en el estudio 307.

El estudio 307 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principios activos, multicéntrico y multinacional que comparó tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con vancomicina (1 g IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA) y tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con linezolid (600 mg IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a Enterococos resistentes a vancomicina (VRE) durante 7 a 28 días. Se incluyeron pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de la piel y faneras y otras infecciones. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en la población co-primaria de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (ITm-m). Ver Tabla 7 para MRSA y Tabla 8 para VRE.

Tabla 7: Índices de curación clínica del estudio 307^a de gérmenes resistentes para MRSA después de 7 a 28 días de tratamiento.

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

Infecciones complicadas de piel y faneras	55/70 (78,6)	20/23 (87,0)
---	--------------	--------------

^a El estudio incluyó a pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones.

^b 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas.

^c 1 g IV cada 12 horas.

Tabla 8: Índices de curación clínica del Estudio 307^a de gérmenes resistentes para VRE después de 7 a 28 días de tratamiento

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

^a El estudio incluyó a pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones.

^b 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas.

^c Linezolid (600 mg IV cada 12 horas)

Microorganismos patógenos gram-negativos resistentes

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

El estudio 309 fue un estudio abierto, multicéntrico y multinacional que evaluó a la tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes gram-negativos resistentes durante 7 a 28 días. Se incluyeron pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en la población co-primaria de pacientes microbiológicamente evaluable (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (ITm-m). Ver Tabla 9.

Tabla 9: Índice de curación clínica del estudio 309^a de gérmenes resistentes para gérmenes gram-negativos resistente después de 5 a 28 días de tratamiento.

		Tigeciclina^b	Tigeciclina^b	Tigeciclina^b
--	--	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

		<i>n/N (%)</i>	<i>n/N (%)</i>	<i>n/N (%)</i>
Estudio 309	Todos ^c	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter sp.</i>
ME				
Infecciones intra-abdominales complicadas	26/36 (72,2) 2/2 (100,0) ^d	4/9 (44,4) 1/1 (100,0) ^d	5/6 (83,3) 1/1 (100,0)	3/4 (75,0) -
Infecciones complicadas de piel y faneras	20/24 (83,3) 0/1 (0,0)	3/5 (60,0) -	3/3 (100,0) -	3/3 (100,0) 0/1 (0,0)
NAC				
ITm-m				
Infecciones intra-abdominales complicadas	40/75 (53,3) 6/9 (66,7) ^d	5/10 (50,0) 2/2 (100,0) ^d	9/13 (69,2) 1/1 (100,0)	8/15 (53,3) 1/1 (100,0) ^d
Infecciones complicadas de piel y faneras	27/38 (71,1) 0/1 (0,0)	3/5 (60,0) -	6/7 (85,7) -	7/8 (87,5) 0/1 (0,0)
NAC				

^a El estudio incluyó a pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones

^b 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas.

^c Incluye otros gérmenes además de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter sp.*

^d Excluye pacientes con control inadecuado del origen.

Infecciones micobacterianas de crecimiento rápido:

En estudios clínicos sin grupos de control y en la experiencia de uso compasivo en 8 países, se administró Tigeciclina, junto con otros antibióticos, a 52 pacientes con infecciones micobacterianas de crecimiento rápido (la enfermedad pulmonar por *M. abscessus* fue la más frecuente). La duración media y mediana del tratamiento fue de aproximadamente 5 1/2 meses y 3 meses, respectivamente (rango: 3 días a aproximadamente 3 1/2 años). Alrededor de la mitad de los pacientes alcanzaron la mejoría clínica (es decir, mejoría de signos y síntomas de la enfermedad pulmonar, o cicatrización de heridas, lesiones cutáneas, o de nódulos en la enfermedad diseminada). En alrededor de la mitad de los pacientes se necesitó reducir la dosis o suspender el tratamiento debido a náuseas, vómitos o anorexia.

Farmacocinética

La tabla 10 presenta los parámetros farmacocinéticos medios de la tigeciclina para este régimen posológico después de dosis endovenosas únicas y múltiples.

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

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de tigeciclina

	Dosis única de 100 mg	Dosis múltiples de ^c 50 mg cada 12 horas
Cmax (µg/ml) ^a	1,45 (22%)	0,87 (27%)
Cmax (µg/ml) ^b	0,90 (30%)	0,63 (15%)
AUC (µg-h/ml)	5,19 (36%)	-
AUC0-24h (µg-h/ml)	-	4,70 (36%)
Cmin (µg/ml)	-	0,13 (59%)
t1/2 (h)	27,1 (53%)	42,4 (83%)
CL (l/h)	21,8 (40%)	23,8 (33%)
CLr (ml/min)	38,0 (82%)	51,0 (58%)
Vss (L)	568 (43%)	639 (48%)

^a Infusión de 30 minutos

^b Infusión de 60 minutos

^c 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

AUC: área bajo la curva

Absorción: La tigeciclina se administra por vía endovenosa y por consiguiente tiene el 100% de biodisponibilidad.

Distribución: La unión in vitro de la tigeciclina a las proteínas plasmáticas oscila entre aproximadamente el 71% y 89% en las concentraciones observadas en estudios clínicos (0,1 a 1,0 µg/ml). Los estudios farmacocinéticos en animales y seres humanos demostraron que la tigeciclina se distribuye rápidamente a los tejidos. En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de tigeciclina marcada con C14, se observó una buena distribución de la radioactividad en la mayoría de los tejidos, con la mayor exposición en huesos, médula ósea, glándula tiroides, riñón, bazo y glándula salival. En seres humanos el volumen de distribución de la tigeciclina en estado estable alcanzó un promedio de 500 a 700 litros (7 a 9 litros/kg), lo cual indica que la itgeciclina se distribuye ampliamente por fuera del volumen plasmático y en los tejidos de los seres humanos. Dos estudios examinaron el perfil farmacocinético en estado estable de la tigeciclina en tejidos o humores específicos de voluntarios sanos que recibieron 100 mg de tigeciclina seguidos de 50 mg cada 12 horas. En un estudio de lavado broncoalveolar, el AUC0-12h (134 µg-h/ml) de la tigeciclina en células alveolares fue de aproximadamente 77,5 veces superior que el AUC0-12h sérica de dichos sujetos y el AUC0-12h (2,28 µgh/ml) en el líquido epitelial fue de aproximadamente un 32% más elevada que el AUC0-12h sérica. En un estudio de ampollas de piel, AUC0-12h (1,61 µg-h/ml) de la tigeciclina en el líquido contenido en la ampolla fue aproximadamente un 26% inferior que el AUC0-12h sérica de los sujetos.

En un estudio de dosis única, se administró 100 mg de tigeciclina a los sujetos antes de la cirugía programada o procedimiento médico para la extracción de tejido. Después de 4 horas de la administración de tigeciclina, se determinaron las concentraciones en tejido en las siguientes muestras titulares y humorales: vesícula biliar, pulmón, colon, líquido sinovial y hueso. La tigeciclina alcanzó mayores concentraciones en tejidos versus suero en la vesícula biliar (38 veces superior, n=6), pulmón (3,7 veces, n=5), y colon (2,3 veces, n=6) e inferiores en el líquido sinovial (0,58 veces, n=5) y huesos (0,35 veces, n=6) en relación a

las concentraciones séricas. No se ha determinado la concentración de tigeciclina en estos tejidos después de dosis múltiples.

Metabolismo: La Tigeciclina no se metaboliza en forma extensa. Los estudios en vitro con tigeciclina que emplearon microsomas hepáticos, porciones de hígado y hepatocitos humanos produjeron la formación de sólo mínimas cantidades de metabolitos. En hombres sanos que recibieron C14 tigeciclina, la tigeciclina fue el principal material marcado con C14 recuperado en la orina y heces, aunque también se observó presencia de un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un efímero de la tigeciclina (cada uno en no más de 10% de la dosis administrada).

Eliminación: La recuperación de la radioactividad total en heces y orina luego de la administración de C14 tigeciclina indica que el 59% de las dosis se elimina por excreción biliar/fecal y el 33% se excreta en la orina. Aproximadamente el 22% de la dosis total se excreta como tigeciclina inalterada en la orina. En síntesis, la vía principal de eliminación de tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada y sus metabolitos. La glucuronización y la excreción renal de tigeciclina inalterada son vías secundarias.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática: En un estudio que comparó 10 pacientes con disfunción hepática leve (Child Pugh A), 10 pacientes con disfunción hepática moderada (Child Pugh B) y 5 pacientes con disfunción hepática severa (Child Pugh C) contra 23 controles sanos de igual edad y peso, el comportamiento farmacocinético de una dosis única de tigeciclina no se vió alterado en los pacientes con compromiso hepático leve. Sin embargo, el clearance sintético de tigeciclina se redujo en un 25% y su vida media se prolongó un 23% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). Además, el clearance sistémico de la tigeciclina se redujo en un 55% y su vida media se prolongó en un 43% en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

En base al perfil farmacocinético de tigeciclina, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A y Child Pugh B). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), deberá reducirse la dosis de tigeciclina a 100 mg seguida de 25 mg cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), se recomienda precaución y monitoreo de la respuesta al tratamiento. (Ver: Posología y Forma de administración. Pacientes con compromiso hepático).

Insuficiencia renal: Un estudio de dosis única comparó seis pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $Cl_{cr} \leq 30$ ml/min), cuatro pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina 2 horas antes de la hemodiálisis, 4 pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina después de la hemodiálisis y seis controles sanos. El perfil farmacocinético de tigeciclina no sufrió alteraciones significativas en ninguno de los grupos de pacientes con deterioro renal y la tigeciclina tampoco fue eliminada por la hemodiálisis. No es necesario ajustar la dosis de tigeciclina en pacientes con compromiso renal o en pacientes bajo hemodiálisis. (Ver: Posología y Forma de administración. Pacientes con compromiso renal).

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

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

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

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 3 de mayo de 2016.