

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tigeciclina Normon 50 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Tigeciclina Normon de 10 ml contiene 50 mg de tigeciclina. Después de la reconstitución, 1 ml contiene 10 mg de tigeciclina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión (polvo para perfusión).
Polvo liofilizado de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos y en niños a partir de ocho años de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc), excluyendo infecciones de pie diabético (ver sección 4.4).
- Infecciones complicadas intra-abdominales (IIAc).

Tigeciclina debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que otros antibióticos alternativos no son adecuados (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1)

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada para adultos consiste en una dosis inicial de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días.

La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad, el sitio de la infección y la respuesta clínica del paciente.

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

Tigeciclina solo se debe utilizar para el tratamiento de pacientes de 8 años de edad y mayores, después de haber consultado a un médico con la debida experiencia en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

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

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child Pugh A y Child Pugh B).

En pacientes (incluidos pacientes pediátricos) con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe reducirse en un 50 %. La dosis para adultos debe reducirse a 25 mg cada 12 horas, administrados tras la dosis inicial de 100 mg. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) deben tratarse con precaución, vigilando su respuesta al tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tigeciclina en niños menores de 8 años. No se dispone de datos. Tigeciclina no se debe utilizar en niños menores de 8 años ya que puede producir decoloración en la dentadura (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración

Tigeciclina se debe administrar únicamente mediante perfusión intravenosa durante 30-60 minutos (ver secciones 4.4 y 6.6).

En el caso de los pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración (ver sección 4.4).

Para las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En los estudios clínicos en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc), infecciones intra-abdominales complicadas (IIAc), infecciones de pie diabético, neumonía nosocomial y estudios en infecciones causadas por patógenos resistentes, se ha observado una tasa de mortalidad numéricamente mayor entre los pacientes en tratamiento con tigeciclina comparado con el tratamiento comparador. Se desconoce la causa de estos hallazgos, pero no se puede descartar una menor eficacia y seguridad que la de los comparadores de los estudios.

Superinfección

En los estudios clínicos en pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas (IIAc) los problemas de cicatrización de la herida quirúrgica se han asociado con sobreinfecciones. Los pacientes que desarrollen problemas de cicatrización deben ser monitorizados para la detección de sobreinfecciones (ver sección 4.8).

Los pacientes que desarrollan sobreinfecciones, en especial neumonía nosocomial, parecen estar asociados con peores resultados. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por si desarrollan signos de sobreinfección. Si tras el inicio del tratamiento con tigeciclina se identifica un foco de infección distinto de infecciones complicadas de piel (IPTBc) o IIAc, se debe considerar instaurar un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado eficacia en el tratamiento del tipo específico de infección presente.

Anafilaxia

Tras el uso de la tigeciclina se han notificado reacciones anafilácticas/anafilactoides potencialmente letales (ver sección 4.3 y 4.8).

Fallo hepático

En pacientes tratados con tigeciclina, se han registrado casos aislados de disfunción hepática e insuficiencia hepática clínicamente significativos, incluyendo casos fatales. Algunos de estos pacientes padecían enfermedades subyacentes concurrentes y/o estaban recibiendo medicación concomitante.

Antibióticos de la clase de las tetraciclinas

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. La tigeciclina puede producir reacciones adversas similares a las causadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Tales reacciones pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis, y acción anti-anabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia (ver sección 4.8).

Pancreatitis

Se han notificado casos (frecuencia: poco frecuentes) de pancreatitis aguda, asociados al tratamiento con tigeciclina que pueden ser graves (ver sección 4.8). Se debe considerar el diagnóstico de pancreatitis aguda en aquellos pacientes que usen tigeciclina y muestren síntomas clínicos, signos o alteraciones en las pruebas de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. La mayoría de los casos notificados se desarrollan tras, al menos, una semana de tratamiento. Se han notificado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos a la pancreatitis. Normalmente los pacientes mejoran tras la interrupción del tratamiento con tigeciclina. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con tigeciclina en los casos en los que se sospeche que se ha desarrollado pancreatitis.

Enfermedades subyacentes

La experiencia sobre el uso de la tigeciclina en el tratamiento de infecciones en pacientes con enfermedades subyacentes graves es limitada.

En los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de IPTBc, el tipo de infección más común entre los pacientes tratados con tigeciclina fue la celulitis (58,6 %), seguida por los abscesos mayores (24,9%). No se incluyeron pacientes con enfermedad subyacente grave, tales como pacientes inmunodeprimidos, pacientes con infecciones de úlceras de decúbito o pacientes con infecciones que requieren más de 14 días de tratamiento (por ejemplo, fascitis necrotizante). Así mismo, se incluyó un número limitado de pacientes con factores co-mórbidos tales como diabetes (25,8%), enfermedad vascular periférica (10,4%), abuso de sustancias por vía intravenosa (4,0%) e

infección por VIH (1,2%). Se dispone también de una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteremia concurrente (3,4%). Por consiguiente, se aconseja tener precaución cuando dichos pacientes sean tratados. Los resultados obtenidos en un ensayo realizado en pacientes con infección de pie diabético mostraron que tigeciclina era menos eficaz que el comparador por lo que no se recomienda el uso de tigeciclina en estos pacientes (ver sección 4.1).

En los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de IIAc, el tipo de infección más común entre los pacientes tratados con tigeciclina fue apendicitis complicada (50,3%). Otros diagnósticos menos frecuentes fueron colecistitis complicada (9,6%), perforación del intestino (9,6%), absceso intraabdominal (8,7%) y 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. Así mismo, el número de pacientes con enfermedad subyacente grave, tales como pacientes inmunodeprimidos, pacientes con puntuación > 15 en la escala APACHE II (3,3%), o con abscesos intra-abdominales múltiples quirúrgicamente confirmados (11,4%) fue limitado. Existe también una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteremia concurrente (5,6%). Por tanto, debe tenerse precaución cuando dichos pacientes sean tratados.

Se debe considerar la utilización de tigeciclina en combinación con otro agente antibacteriano siempre que se vaya a tratar a pacientes gravemente enfermos con IIAc secundarias a una perforación intestinal clínicamente aparente o a pacientes con sepsis incipiente o con shock séptico (ver sección 4.8).

El efecto de la colestasis sobre la farmacocinética de tigeciclina no ha sido debidamente establecido. Dado que la excreción biliar supone aproximadamente el 50 % de la excreción total de tigeciclina, los pacientes que presentan colestasis deben ser cuidadosamente monitorizados.

En pacientes tratados con tigeciclina y que reciben simultáneamente anticoagulantes se debe monitorizar el tiempo de protrombina u otro test de anticoagulación adecuado (ver sección 4.5).

Con casi todos los agentes antibacterianos se han observado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede oscilar de leve a amenazante para la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier agente antibacteriano (ver sección 4.8).

La administración de tigeciclina puede dar lugar a la proliferación de microorganismos que no son sensibles a la misma (incluyendo hongos), causantes de sobreinfecciones.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante la terapia y si ocurriera una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas (ver sección 4.8).

Los resultados de estudios realizados en ratas con tigeciclina han demostrado cambios en la coloración del hueso. La tigeciclina puede asociarse a una coloración permanente de los dientes en humanos, si se utiliza durante el desarrollo de la dentición (ver sección 4.8).

Población pediátrica

La experiencia clínica en el uso de la tigeciclina para el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos de 8 años o más, es muy limitada (ver secciones 4.8 y 5.1). Por este motivo, el uso en niños se debe limitar a aquellas situaciones clínicas en las que no se disponga de un tratamiento antibacteriano alternativo.

Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas muy frecuentes en niños y adolescentes (ver sección 4.8). Se debe prestar atención a la posible aparición de deshidratación. En el caso de los

pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración.

El dolor abdominal es una reacción adversa tan frecuente en niños como en adultos. Puede ser un síntoma de pancreatitis. Si desarrolla pancreatitis, el tratamiento con tigeciclina se debe interrumpir.

Antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y de forma periódica durante éste, es preciso realizar pruebas de la función hepática, así como monitorizar los parámetros de coagulación y hematológicos, así como los niveles de amilasa y lipasa.

Tigeciclina no debe utilizarse en niños menores de 8 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad y a que la tigeciclina puede producir decoloración permanente de la dentadura (ver secciones 4.2 y 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

La administración concomitante de tigeciclina y warfarina (25 mg como dosis única) en individuos sanos dio lugar a una disminución del aclaramiento del 40% y del 23% de R-warfarina y de S-warfarina, y a un aumento del AUC del 68% y del 29%, respectivamente. El mecanismo de esta interacción no ha sido todavía dilucidado. Los datos disponibles no sugieren que esta interacción pueda dar lugar a cambios significativos del INR. Sin embargo, puesto que la tigeciclina puede prolongar tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), cuando se administre tigeciclina junto con anticoagulantes se deben monitorizar estrechamente los tests relevantes de la coagulación (ver sección 4.4). La warfarina no afectó al perfil farmacocinético de la tigeciclina.

La tigeciclina no se metaboliza ampliamente. Por consiguiente, no se espera que el aclaramiento de tigeciclina se vea afectado por las sustancias activas que inhiben o inducen la actividad de las isoformas del CYP450. *In vitro*, la tigeciclina no es ni un inhibidor competitivo ni un inhibidor irreversible de las enzimas del CYP450 (ver sección 5.2).

La administración de tigeciclina a la dosis recomendada en adultos sanos no modificó la absorción ni en velocidad ni en magnitud, ni el aclaramiento de digoxina (0,5 mg seguidos por 0,25 mg diarios). La digoxina no afectó al perfil farmacocinético de tigeciclina. Por tanto, no es necesario un ajuste de la dosis cuando se administra tigeciclina con digoxina.

En estudios *in vitro*, no se ha observado antagonismo entre tigeciclina y otras clases de antibióticos comúnmente utilizadas.

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

Basados en un estudio *in vitro* tigeciclina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). La administración de inhibidores de la P-gp (p.ej ketoconazol o ciclosporina) o inductores de la P-gp (p.ej rifampicina) pueden afectar a la farmacocinética de tigeciclina (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o son escasos, relativos al uso de tigeciclina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Al igual que en el caso de las demás tetraciclinas, la tigeciclina puede inducir defectos permanentes en la dentadura (coloración y daños en el esmalte) y un retraso de la osificación de fetos expuestos en el útero durante la última mitad de la gestación, así como de niños menores de ocho años de edad, debido a su distribución a tejidos con un recambio alto de calcio y a la formación de complejos quelantes de calcio (ver sección 4.4). Tigeciclina no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con tigeciclina.

Lactancia

Se desconoce si tigeciclina o sus metabolitos se excretan por la leche materna. Los datos farmacodinámicos/ toxicológicos disponibles en animales muestran que la tigeciclina/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con tigeciclina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Tigeciclina no tuvo ningún efecto sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas a niveles de exposición de hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el AUC. En ratas hembra no se produjeron efectos relacionados con el medicamento en los ovarios o en los periodos de celo, a niveles de exposición de hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el AUC.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La tigeciclina puede producir mareos y estos pueden tener un efecto sobre la conducción y la utilización de máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El número total de pacientes con IPTBc y IIAC tratados con tigeciclina en ensayos clínicos de fase 3 y 4 fue de 2.393.

Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron una vez iniciado el tratamiento y relacionadas con el medicamento fueron náuseas (21%) y vómitos (13%). Dichas reacciones fueron reversibles, sucedieron de forma temprana (entre los días 1-2 del tratamiento), y fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con tigeciclina, se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Tabla resumen de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a 1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos)
-------------------------------------	-------------------------	-----------------------------	---	---

				disponibles)
Infecciones e infestaciones		sepsis/shock séptico, neumonía, abscesos, infecciones		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), prolongación del tiempo de protrombina (TP)	trombocitopenia, aumento del INR (cociente internacional normalizado)	hipofibrinogenemia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas/anafilactoides* (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipoglucemia, hipoproteinemia		
Trastornos del sistema nervioso		mareo		
Trastornos vasculares		flebitis	tromboflebitis	
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	nauseas, vómitos, diarrea	dolor abdominal, dispepsia, anorexia	pancreatitis aguda (ver sección 4.4)	
Trastornos hepatobiliares		aumento en suero de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanina aminotransferasa (ALT), hiperbilirrubinemia	ictericia, daño hepático, generalmente colestásico	fallo hepático* (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido		prurito, erupción cutánea		reacciones cutáneas graves,

subcutáneo				incluido el síndrome de Stevens-Johnson *
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		problemas de cicatrización, reacción en el lugar de la inyección, cefalea	inflamación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección y flebitis en el lugar de la inyección	
Exploraciones complementarias		aumento de amilasa en suero, aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN)		

*Reacción adversa identificada post-comercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Efectos de clase de los antibióticos

Se han observado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede oscilar de leve a potencialmente letal (ver sección 4.4).

Proliferación de microorganismos no sensibles, incluidos hongos (ver sección 4.4).

Efecto de clase de las tetraciclinas

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Las reacciones adversas causadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis, y acción antianabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia (ver sección 4.4).

La tigeciclina puede asociarse a una coloración permanente de los dientes en humanos, si se utiliza durante el desarrollo de la dentición (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos con IPTBc y IIAC de fase 3 y 4, las reacciones adversas graves relacionadas con infecciones se notificaron con mayor frecuencia entre los sujetos tratados con tigeciclina (7,1 %) que entre los tratados con fármacos comparadores (5,3 %). Se observó una diferencia significativa en la incidencia de sepsis/shock séptico en el grupo de tigeciclina (2,2 %) frente al grupo comparador (1,1 %).

La frecuencia de alteraciones de AST y de ALT durante el período post-tratamiento fue mayor entre los pacientes tratados con tigeciclina que entre los pacientes tratados con fármaco comparador. En estos últimos, las alteraciones ocurrieron más a menudo durante el tratamiento.

En todos los ensayos clínicos de fase 3 y 4 realizados en IPTBc y IIAC, se produjeron un 2,4 % de muertes (54/2216) entre los pacientes que recibieron tigeciclina y un 1,7 % (37/2206) en los pacientes que recibieron tratamiento con comparadores activos.

Población pediátrica

Los datos de seguridad disponibles a partir de dos estudios farmacocinéticos son muy escasos (ver sección 5.2). No se observó ningún evento nuevo o inesperado relacionado con la seguridad de tigeciclina en estos estudios.

En el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis únicas ascendentes, se evaluó la seguridad de la tigeciclina en 25 niños de edades comprendidas entre 8 y 16 años que se habían recuperado recientemente de una infección. El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 25 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos.

La seguridad de la tigeciclina también se evaluó en el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis múltiples ascendentes en el que participaron 58 niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con IPTBc (n=15), IIAC (n=24) o neumonía adquirida en la comunidad (n=19). El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 58 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos, con excepción de las náuseas (48,3 %), vómitos (46,6 %) y aumento de la lipasa en suero (6,9 %), que se notificaron con mayor frecuencia en niños que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No hay información específica disponible para el tratamiento de la sobredosis con tigeciclina. La administración intravenosa de una dosis única de 300 mg de tigeciclina, durante 60 minutos, en voluntarios sanos, dio lugar a aumento de náuseas y vómitos. Tigeciclina no se elimina en cantidades significativas por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, tetraciclinas, código ATC: J01AA12.

Mecanismo de acción

Tigeciclina, un antibiótico del grupo de las glicilciclinas, actúa inhibiendo la traducción de proteínas en las bacterias uniéndose a la subunidad ribosomal 30S y bloqueando la entrada de moléculas aminoacil ARNt al sitio A del ribosoma, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas.

De forma general, la tigeciclina se considera un agente bacteriostático. Con un valor 4 veces superior a la CMI (concentración mínima inhibitoria), la tigeciclina produjo una reducción logarítmica de 2 en el recuento de colonias de *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Mecanismos de resistencia

La tigeciclina no se ve afectada por los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas.

La tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas: la protección ribosomal y las bombas de flujo. Se ha observado resistencia cruzada entre la tigeciclina y aislamientos de *Enterobacteriaceae* resistentes a la minociclina debido a bombas de flujo de multiresistencia. Debido a su mecanismo de acción, no es de esperar que tigeciclina presente resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos.

La tigeciclina es vulnerable a las bombas de flujo multifármacos codificadas cromosómicamente de *Proteae* y de *Pseudomonas aeruginosa*. Los microorganismos de la familia *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp., y *Morganella* spp.) son generalmente menos sensibles a tigeciclina que otras *Enterobacteriaceae*. La disminución de la sensibilidad en ambos grupos se ha atribuido a la sobreexpresión de la bomba de flujo multifármacos no específica AcrAB. Se ha notificado sensibilidad reducida en *Acinetobacter baumannii*, atribuida a la sobreexpresión de la bomba de eflujo AdeABC.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Ensayo de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son los siguientes:

Staphylococcus spp. S \leq 0,5 mg/L y R $>$ 0,5 mg/L

Streptococcus spp. distinto a *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 (^) mg/L y R $>$ 2 mg/L

(^La tigeciclina presenta una actividad *in-vitro* disminuida frente a *Proteus*, *Providencia*, y *Morganella* spp.

La evidencia clínica de eficacia de tigeciclina frente a anaerobios procede de infecciones polimicrobianas intra-abdominales, sin que se haya podido establecer una correlación entre los valores de CMI, los datos PK/PD y los resultados clínicos. Por consiguiente, no se proporciona un punto de corte de sensibilidad. Debe resaltarse que la distribución de la CMI para los microorganismos de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium* es amplia y puede incluir valores superiores a 2 mg/L de tigeciclina.

Se dispone de una evidencia limitada sobre la eficacia clínica de tigeciclina frente a enterococos. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados se ha observado que las infecciones polimicrobianas intraabdominales responden al tratamiento con tigeciclina.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, y sería deseable tener información local sobre la resistencia existente, particularmente cuando se trata de infecciones graves. Si fuese necesario y, en particular, si la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente, en al menos algunos tipos de infecciones, es cuestionable, debería considerarse la necesidad de asesoramiento por un experto.

Patógenos

Especies sensibles frecuentemente
--

Aerobios grampositivos

Enterococcus spp. †

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

*Streptococcus agalactiae**

Grupo *Streptococcus anginosus** (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*)

*Streptococcus pyogenes**

Streptococcus grupo viridans

Aerobios gramnegativos

*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

*Escherichia coli**

*Klebsiella oxytoca**

Anaerobios

Clostridium perfringens †

Peptostreptococcus spp. †

Prevotella spp.

Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios gramnegativos

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Klebsiella pneumoniae**

Morganella morganii

Proteus spp.

Providencia spp.

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobios

Grupo *Bacteroides fragilis* †

Organismos intrínsecamente resistentes

Aerobios gramnegativos

Pseudomonas aeruginosa

* Especies para las cuales se considera que la actividad frente a las mismas se ha demostrado satisfactoriamente en ensayos clínicos.

† Ver más arriba sección 5.1, *Puntos de corte*.

Electrofisiología cardíaca

En un exhaustivo estudio sobre el intervalo QTc, aleatorizado, con cuatro grupos cruzados, controlado con placebo y con fármaco comparativo, en el que participaron 46 voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos en el intervalo QTc con una dosis única intravenosa de 50 mg o 200 mg de tigeciclina.

Población pediátrica

En el marco de un estudio abierto con dosis múltiples ascendentes, se les administró tigeciclina (0,75, 1 o 1,25 mg/kg) a 39 niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con IIAc o IPTBc. Todos los pacientes recibieron tigeciclina por vía intravenosa durante un periodo mínimo de 3 días consecutivos y hasta un máximo de 14 días consecutivos, con la opción de cambiar a un tratamiento antibiótico oral en el día 4 o después.

La curación clínica se evaluó entre 10 y 21 días tras la administración de la última dosis del tratamiento. En la tabla siguiente se resumen los resultados de la respuesta clínica de la población de análisis por intención de tratar modificada (ITTm).

Curación clínica, población ITTm			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicación	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
IIAc	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
IPTBc	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Total	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Los datos de eficacia enumerados deben interpretarse con cautela, puesto que en este estudio se permitió la administración concomitante de antibióticos. Asimismo, también es preciso tener en consideración el reducido número de pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de tigeciclina es aproximadamente de entre un 71 % y un 89 %, a las concentraciones observadas en los ensayos clínicos (0,1 a 1,0 µg/ml). Estudios farmacocinéticos en animales y en humanos han demostrado que la tigeciclina se distribuye ampliamente a los tejidos.

En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de ¹⁴C-tigeciclina, la radioactividad se distribuyó a la mayoría de los tejidos siendo la exposición más elevada en la médula ósea, glándulas salivales, glándula tiroidea, bazo y riñón. En seres humanos, el promedio del volumen de distribución de tigeciclina en estado estacionario es de 500 a 700 l (de 7 a 9 l/kg), lo que indica que tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos.

No se dispone de datos sobre si la tigeciclina atraviesa la barrera hematoencefálica en seres humanos.

En estudios de farmacología clínica en los que se utilizó la pauta de 100 mg de tigeciclina seguidos de 50 mg cada 12 horas se obtuvo una C_{max} sérica en estado estacionario de 866±233 ng/ml cuando tigeciclina se administró mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos y de 634±97 ng/ml cuando se administró mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos. La AUC_{0-12h} en estado estacionario fue de 2349±850 ng·h/ml.

Biotransformación

Se estima que, en promedio, menos de un 20 % de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. En voluntarios sanos varones, tras la administración de ¹⁴C-tigeciclina, se observó que la tigeciclina inalterada fue el primer material marcado con ¹⁴C recuperado en orina y en heces. No

obstante, un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina se encontraban también presentes.

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por las siguientes 6 isoformas del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4. Además, la tigeciclina no mostró NADPH-dependencia en la inhibición de CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 Y CYP3A, lo que sugiere que no produce una inhibición de las mencionadas enzimas mediante su unión al sitio activo de las mismas.

Eliminación

La recuperación de la radiactividad total en heces y orina después de la administración de ¹⁴C-tigeciclina indica que el 59 % de la dosis es eliminada por excreción biliar/fecal, y el 33 % se excreta por orina. Globalmente, la ruta primaria de eliminación de tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada. La glucuronidación y la excreción renal de tigeciclina inalterada son rutas secundarias.

El aclaramiento total de tigeciclina tras una perfusión intravenosa es de 24 l/h. El aclaramiento renal es aproximadamente el 13 % del aclaramiento total. La tigeciclina muestra una eliminación poliexponencial en el suero con una semivida de eliminación terminal media de 42 horas tras dosis múltiples, aunque existe una alta variabilidad interindividual.

Estudios *in vitro* que utilizan células Caco-2 indican que tigeciclina no inhibe el flujo de digoxina, lo que sugiere que tigeciclina no es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp). Esta información *in vitro* es coherente con la falta de efecto de tigeciclina en el aclaramiento de digoxina observado en el estudio *in vivo* de la interacción de medicamentos descrito arriba (ver sección 4.5).

La tigeciclina es un sustrato de la P-gp, basado en un estudio *in vitro* que utiliza una línea celular con la glicoproteína P (P-gp) sobre expresada. Se desconoce la posible aportación del transporte mediado por la P-gp en el comportamiento de tigeciclina *in vivo*. La administración concomitante de inhibidores de P-gp (p.ej ketoconazol o ciclosporina) o inductores de P-gp (p.ej rifampicina) pueden afectar a la farmacocinética de tigeciclina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se vio alterada en pacientes con insuficiencia hepática leve. Sin embargo, el aclaramiento sistémico de tigeciclina se redujo entre un 25

% y un 55% y la semivida de tigeciclina se prolongó entre un 23 % y un 43% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh B y C) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se vio alterada en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, n=6). En caso de insuficiencia renal grave, el AUC fue un 30 % más elevado que en sujetos con una función renal normal (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre sujetos sanos de edad avanzada y sujetos más jóvenes (ver sección 4.2).

Población pediátrica

La farmacocinética de tigeciclina se ha investigado en dos estudios. El primer estudio incluyó niños de edades entre 8 - 16 años (n=24) que recibieron dosis únicas de tigeciclina (0,5, 1, o 2 mg/kg, hasta una dosis máxima de 50 mg, 100 mg y 150 mg, respectivamente) administradas por vía intravenosa durante 30 minutos. El segundo estudio se realizó en niños de edades entre 8 y 11 años que recibieron dosis múltiples de tigeciclina (0,75, 1, o 1,25 mg/kg hasta una dosis máxima de 50 mg) administradas por vía intravenosa durante 30 minutos cada 12 horas. En estos estudios no se administraron dosis de carga. Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la tabla que aparece a continuación:

Dosis normalizada a 1 mg/kg Media \pm DS de Tigeciclina Cmax y AUC en niños			
Edad (años)	N	Cmax (ng/ml)	AUC (ng•h/mL)*
Dosis única			
8 - 11	8	3881 \pm 6637	4034 \pm 2874
12 - 16	16	8508 \pm 11433	7026 \pm 4088
Dosis múltiple			
8 - 11	42	1911 \pm 3032	2404 \pm 1000

*Dosis única AUC_{0-∞} y dosis múltiple AUC₀₋₁₂

El AUC₀₋₁₂ objetivo en adultos tras las dosis recomendadas de 100 mg de carga y 50 mg cada 12 horas fue aproximadamente 2500 ng•h/mL

El análisis farmacocinético de la población de ambos estudios identificó el peso corporal, como una covariable que afecta al aclaramiento de la tigeciclina en niños de 8 años de edad y mayores. Por tanto, es probable que un pauta posológica de 1,2 mg/kg de tigeciclina cada 12 horas (hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas) para niños de 8 a <12 años de edad y de 50 mg cada 12 horas para adolescentes de 12 a <18 años de edad, produzca exposiciones comparables a las observadas en adultos con la pauta aprobada.

En estos estudios, en algunos niños se observaron valores de Cmax superiores a los de los adultos. Por consiguiente, se debe prestar atención a la velocidad de perfusión de la tigeciclina en niños y adolescentes.

Sexo

No hubo diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de tigeciclina entre hombres y mujeres. Se estima que el AUC es un 20 % más elevado en mujeres que en hombres.

Raza

No hubo diferencias en el aclaramiento de tigeciclina a causa de la raza.

Peso

No se apreciaron diferencias significativas en el aclaramiento, en el aclaramiento normalizado por el peso, ni en el AUC entre pacientes con diversos pesos corporales, incluyendo aquellos con un peso \geq 125 Kg. El AUC fue un 24 % más bajo en pacientes con un peso \geq 125 Kg. No existen datos disponibles en cuanto a pacientes con un peso igual o superior a 140 Kg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas de tigeciclina en ratas y perros, se ha observado depleción/atrofia linfoide de los nódulos linfáticos, bazo y timo, disminución de eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, en asociación con hipocelularidad de la médula ósea, así como efectos adversos renales y gastrointestinales en exposiciones entre 8 y 10 veces la dosis diaria para seres humanos, basadas respectivamente en el AUC de ratas y perros. Estas alteraciones fueron reversibles después de dos semanas de tratamiento.

Se observó una alteración de la coloración ósea irreversible en ratas después de dos semanas de tratamiento.

Los resultados de estudios en animales indican que la tigeciclina atraviesa la placenta y se localiza en los tejidos fetales. En estudios de toxicidad sobre la reproducción, se ha observado una disminución del peso fetal en ratas y conejos (asociada con un retraso de la osificación) y pérdida del feto en conejos tratados con tigeciclina. Tigeciclina no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos. Tigeciclina no tuvo ningún efecto sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas a niveles de exposición de hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el AUC. En ratas hembra no se produjeron efectos relacionados con el medicamento en los ovarios o en los periodos de celo a niveles de exposición de hasta 4.7 veces la dosis diaria en humanos basada en el AUC.

Los resultados de los estudios en animales que utilizan tigeciclina marcada con ^{14}C indican que la tigeciclina se excreta ampliamente en la leche de ratas en periodo de lactancia. Debido a que la biodisponibilidad oral de tigeciclina es limitada, la exposición sistémica a tigeciclina en neonatos como resultado de la lactancia materna es ínfima o inexistente.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de tigeciclina, pero los estudios a corto plazo de genotoxicidad de tigeciclina fueron negativos.

En los estudios en animales, la administración intravenosa en bolo de tigeciclina se ha asociado a una liberación de histamina. Estos efectos fueron observados en exposiciones de 14 y 3 veces la dosis diaria del ser humano, basadas en el AUC de ratas y perros respectivamente. No se observó ninguna evidencia de fotosensibilidad en ratas después de la administración de tigeciclina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Arginina
Ácido clorhídrico 1N (para ajustar el pH)
Nitrógeno

6.2 Incompatibilidades

Las sustancias activas siguientes no deben ser administradas simultáneamente a través de la misma vía en Y que la tigeciclina: anfotericina B, complejo lipídico de anfotericina B, diazepam, esomeprazol, omeprazol y soluciones intravenosas que puedan dar lugar a un aumento del pH por encima de 7.

Este medicamento no debe mezclarse con ninguna otra medicación, salvo la que se especifica en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tigeciclina Normon 50 mg polvo para solución para perfusión EFG se presenta en vial de vidrio tipo I cerrado con un tapón de goma de clorobutilo y sellado con una cápsula de aluminio en envases conteniendo diez viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo se debe reconstituir con 5,3 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), con solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5 %), o con solución inyectable de Ringer Lactato para conseguir una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina. El vial debe ser agitado suavemente hasta que se disuelva el medicamento. A continuación, se deben retirar inmediatamente del vial 5 ml de la solución reconstituida y añadirlos a una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml o a otro envase de perfusión adecuado (p.ej. frasco de vidrio).

Para obtener una dosis de 100 mg, se deben reconstituir dos viales en una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml u otro envase para perfusión apropiado (p.ej. frasco de vidrio). Nota: El vial contiene un exceso de dosis del 6%. Así, 5 ml de la solución reconstituida son equivalentes a 50 mg de la sustancia activa.

La solución reconstituida debe ser de color naranja; si no lo fuera, la solución debe ser desechada. Los productos parenterales se deben examinar visualmente para verificar la existencia de partículas en suspensión o de cambios en la coloración de las partículas (p.ej. verde o negro) antes de la administración.

La tigeciclina se debe administrar por vía intravenosa a través de una vía específica o mediante una vía en Y. Si la misma vía intravenosa se utiliza para la perfusión secuencial de otras sustancias activas, la vía se debe limpiar, antes y después de la perfusión de tigeciclina, con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para inyección o con una solución de dextrosa 50 mg/ml (5 %) para inyección. La inyección se debe efectuar con una solución de perfusión compatible con tigeciclina y cualquier otro medicamento(s) a través de esta línea común (ver sección 6.2.)

Este medicamento sólo debe utilizarse para la administración de una única dosis; cualquier medicamento o resto de material no utilizado debe ser desechado de acuerdo con la normativa local.

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%) y solución inyectable de Ringer Lactato. Cuando la administración se realiza a través de una vía en Y, la compatibilidad de tigeciclina, diluido en cloruro de sodio para inyección al 0,9 %, se ha verificado con los siguientes fármacos o diluyentes:

amikacina, dobutamina, dopamina HCl, gentamicina, haloperidol, Ringer lactato, lidocaína HCl,

metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina / tazobactam (formulación de EDTA), cloruro potásico, propofol, ranitidina HCl, teofilina y tobramicina.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 tres Cantos (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).