



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-87991214-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-87991214-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TYGACIL / TIGECICLINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCION INYECTABLE / TIGECICLINA 50 mg; aprobada por Certificado N° 52757.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER SRL propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada TYGACIL / TIGECICLINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCION INYECTABLE / TIGECICLINA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-103594385-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52757, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-87991214-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2020.01.06 16:06:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.06 16:06:17 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Tygacil

Tigeciclina 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Italiana

Infusión Intravenosa Únicamente

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

FORMULA

Cada frasco ampolla contiene: Tigeciclina 50 mg. Lactosa monohidratada 100 mg. Acido clorhídrico/Hidróxido de sodio para ajustar pH.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico de amplio espectro.

INDICACIONES

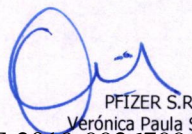
La tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos citados en los siguientes cuadros clínicos en pacientes adultos.

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

Infecciones intraabdominales complicadas causadas por *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (sólo aislados sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (sólo aislados sensibles a la meticilina), grupo *Streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* y *Peptostreptococcus micros*.

Neumonía adquirida en la comunidad, causada por *Streptococcus pneumoniae* (aislados sensibles a penicilina), incluyendo casos con bacteremia concurrente, *Haemophilus influenzae* (aislados beta-lactamasa negativos) y *Legionella pneumophila*.

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2019-99267091-APN-DGA#ANMAT
ApoDERADA Legal

TYGACIL no está indicado para el tratamiento de infecciones de pie diabético. Un ensayo clínico no logró demostrar la no-inferioridad de TYGACIL para el tratamiento de infecciones de pie diabético.

TYGACIL no está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o neumonía asociada a ventilación. En un ensayo clínico comparativo, se reportó mayor mortalidad y disminución de la eficacia en pacientes tratados con Tygacil (ver Advertencias y Precauciones).

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

Una vez obtenido el cultivo y la información de sensibilidad, los mismos deberán ser considerados para determinar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dichos datos, la epidemiología bacteriana y los patrones de sensibilidad locales, contribuirán para la selección empírica del tratamiento. Deberán obtenerse muestras adecuadas para análisis bacteriológicos a los efectos de aislar e identificar los microorganismos patógenos y determinar su sensibilidad a la tigeciclina. Tygacil puede administrarse como tratamiento empírico inicial antes de conocer los resultados de estos análisis.

La tigeciclina está indicada en niños a partir de 8 años de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones (Ver *Precauciones* y *Farmacodinamia*):

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc), excluyendo infecciones de pie diabético (Ver *Precauciones*)
- Infecciones complicadas intra-abdominales (IIAc)

Tygacil debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que otros antibióticos alternativos no son adecuados (Ver *Precauciones*, *Reacciones Adversas* y *Farmacodinamia*)

ACCION FARMACOLOGICA

FARMACODINAMIA

Código ATC: J01C XXX

Mecanismo de acción

La tigeciclina, un antibiótico glicilciclínico, 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 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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apostada Legal

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

expulsión. 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 la tigeciclina y otros antibióticos. En estudios *in vitro* no se observaron antagonismos entre la 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*. La tigeciclina también ha demostrado actividad bactericida contra cepas respiratorias comunes de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila*.

Técnicas de dilución

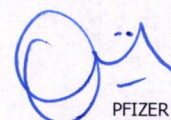
Se emplean los métodos cuantitativos para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) antibacterianas. Estas CIM proporcionan estimaciones de la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Las CIM deben determinarse con un procedimiento estandarizado basado en métodos de dilución (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 15 µg 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 15 µg de tigeciclina deberá interpretarse según los criterios especificados en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios interpretativos de los resultados de las pruebas de susceptibilidad para tigeciclina						
Bacteria	Concentración inhibitoria mínima (µg/ml)			Difusión en disco (diámetros de zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluidos aislados resistentes a la meticilina)	≤0,5 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus spp.</i> excepto <i>S.</i>	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Pablo Simónis
Co-Directora Técnica
ApoDERADA Legal

IF-2019-09767901-APN-DGA#ANMAT

<i>pneumoniae</i>						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,12 ^a	-	-	≥21	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (sólo aislados sensibles a la vancomicina)	≤0,25 ^a	-	-	≥19	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 ^a	-	-	≥21	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,12 ^a	-	-	≥27	-	-
Anaerobias ^c	≤4	8	≥16	n/a	n/a	n/a

S=Susceptible; I=Intermedio; R=Resistente

^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.

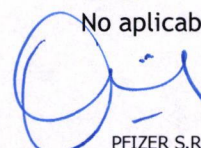
Un informe de "Sensible" indica que es probable la inhibición del germen si el antibiótico alcanza las concentraciones normalmente alcanzables. Un informe de "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse como erróneo y, si el microorganismo no es totalmente sensible a otros fármacos clínicamente 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 microorganismo 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 de CIM indicados en la Tabla 2. Cuando se emplea el método de difusión en disco impregnado con 15 µg 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		
Microorganismo de Control de calidad	Concentración inhibitoria mínima (µg/ml)	Difusión en disco (diámetros de zona en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	No aplicable	20-25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,03-0,25	No aplicable

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,03-0,25	20-27
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,03-0,12	No aplicable
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	No aplicable	9-13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,016-0,12	23-29
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06-0,5	23-31
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 49226	No aplicable	30-40
<i>Bacteroides fragilis</i> ^a ATCC 25285	0,12-1	No aplicable
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ^a ATCC 29741	0,5-2	No aplicable
<i>Eubacterium lentum</i> ^a ATCC 43055	0,06-0,5	No aplicable
<i>Clostridium difficile</i> ATCC 70057	0,12 - 1	No aplicable

ATCC = American Type Culture Collection
^a Dilución en agar.

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 la tigeciclina.

Susceptibles

Aeróbios gram-positivos:

Enterococcus avium

Enterococcus casseliflavus

*Enterococcus faecalis** (incluye cepas sensibles a la vancomicina)

Enterococcus faecalis (incluye cepas resistentes a la vancomicina)

Enterococcus faecium (incluye cepas sensibles y resistentes a la vancomicina)

Enterococcus gallinarum

Listeria monocytogenes

*Staphylococcus aureus** (incluye cepas sensibles y resistentes a la metilina *incluso aislados que soportan marcadores moleculares y de virulencia comúnmente asociados con S. aureus metilino-resistente extrahospitalario, incluido el elemento SCCmec tipo IV y el gen pvl*)

Staphylococcus epidermidis (incluye cepas sensibles y resistentes a la metilina)

Staphylococcus haemolyticus

*Streptococcus agalactiae**

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

*Streptococcus pyogenes**

*Streptococcus pneumoniae** (aislados sensibles a la penicilina)

*Streptococcus pneumoniae** (aislados resistentes a la penicilina)

Streptococcus del grupo viridans

Aerobios gramnegativos:

Complejo *Acinetobacter calcoaceticus/ baumannii*

Aeromonas hydrophila

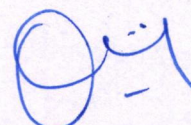
*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simurís
Co-Directora Técnica
ApoDERADA Legal
IF-2019-09267991-APN-DGA#ANMAT

*Escherichia coli** (incluidas cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido [BLEE])
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
*Klebsiella oxytoca**
*Klebsiella pneumoniae** (incluidas cepas productoras de BLEE)
Klebsiella pneumoniae (incluidas cepas productoras de AmpC)
*Legionella pneumophila**
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Salmonella enterica serotipo Enteritidis
Salmonella enterica serotipo Paratyphi
Salmonella enterica serotipo Typhi
Salmonella enterica 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.

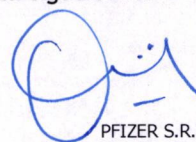
Resistentes

Aerobios gramnegativos:
Pseudomonas aeruginosa

Bacterias anaerobias:

No se han hallado especies naturales intrínsecamente resistentes a la tigeciclina.

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

Resistencia:

No se ha observado resistencia cruzada entre la 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 observaron antagonismos entre la tigeciclina y otras clases de antibióticos comúnmente utilizados.

Datos de ensayos clínicos sobre eficacia**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 (2g 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 evaluación 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

	Tigeciclina ^a n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam ^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

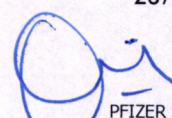
^b Vancomicina (1 g IV cada 12 horas)/Aztreonam (2 g IV cada 12 horas)

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. Índices 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 (%)
<i>Escherichia coli</i>	29/36 (80,6)	26/30 (86,7)

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunich
Co-Directora Técnica
ApoDERADA Legal
IF-2019-09267991-APN-DGA#ANMAT

<i>Enterobacter cloacae</i>	10/12 (83,3)	15/15 (100)
<i>Enterococcus faecalis</i> (solo sensibles a la vancomicina)	15/21 (71,4)	19/24 (79,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina ^b	124/137 (90,5)	113/120 (94,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> 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)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8 (100)	11/14 (78,6)
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> ^d	17/21 (81,0)	9/10 (90,0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	31/32 (96,9)	24/27 (88,9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	7/9 (77,8)	4/5 (80,0)

^a Dos estudios en infecciones complicadas de piel y faneras y dos estudios de 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*

La tigeciclina no cumplió con los criterios de no-inferioridad en comparación con ertapenem en un estudio de sujetos con infección de pie diabético (Ver Tabla 5). Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multinacional, multicéntrico, que comparó tigeciclina, (150 mg cada 24 horas) con ertapenem (1 g cada 24 horas, con o sin vancomicina) por 28 días. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la evaluación de curación en la población co-primaria de pacientes clínicamente evaluables (CE) y por intención de tratar clínicamente modificada (ITc-m). El margen de no-inferioridad fue de -10% para la diferencia en las tasas de curación entre los 2 tratamientos.

Tabla 5. Índices de curación clínica en sujetos con Infección de Pie Diabético después de 28 días de tratamiento

	Tigeciclina ^a n/N (%)	Ertapenem ^b (+/-Vancomicina) n/N (%)
CE	316/408 (77,5%) ^c	334/405 (82,5%) ^c
IT c-m	340/476 (71,4%) ^d	363/466 (77,9%) ^d

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-9926799-1-APN-DGA#ANMAT

- ^a 150 mg cada 24 horas
^b 1 g cada 24 horas
^c Diferencia ajustada: -5,5;95% CI = -11,0, 0,1
^d Diferencia ajustada: -6,7;95% CI = -12,3, -1,1

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 6.

Tabla 6. Índices de curación clínica de dos estudios centrales en infecciones intraabdominales complicadas		
	Tigeciclina ^a n/N (%)	Imipenem/Cilastatina ^b n/N (%)
ME	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
ITm-m	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)

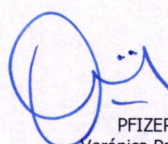
^a 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas
^b Imipenem/Cilastatina (500 mg cada 6 horas)

La Tabla 7 presenta los índices de curación clínica, por microorganismos patógenos, en la evaluación de curación de pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas intraabdominales.

Tabla 7. 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 (%)
<i>Citrobacter freundii</i>	12/16 (75,0)	3/4 (75,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	15/17 (88,2)	16/17 (94,1)
<i>Escherichia coli</i>	284/336 (84,5)	297/342 (86,8)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20 (95,0)	17/19 (89,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^b	42/47 (89,4)	46/53 (86,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29/38 (76,3)	35/47 (74,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina ^c	26/28 (92,9)	22/24 (91,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16/18 (88,9)	1/3 (33,3)

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
 Verónica Paiva Simões
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

resistente a la meticilina ^c		
Grupo	<i>Streptococcus</i>	
<i>anginosus</i> ^d	101/119 (84,9)	60/79 (75,9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	68/88 (77,3)	59/73 (80,8)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	36/41 (87,8)	31/36 (86,1)
<i>Bacteroides uniformis</i>	12/17 (70,6)	14/16 (87,5)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	14/16 (87,5)	4/6 (66,7)
<i>Clostridium perfringens</i>	18/19 (94,7)	20/22 (90,9)
<i>Peptostreptococcus micros</i>	13/17 (76,5)	8/11 (72,7)

^a Dos estudios 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*

Neumonía adquirida en la comunidad

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con principios activos, multicéntricos y multinacionales (Estudios 308 y 313). Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con levofloxacina (500 mg IV cada 12 o 24 horas). En uno de los estudios (Estudio 308), después de por lo menos 3 días de tratamiento IV, se permitió cambiar a levofloxacina oral (500 mg diarios) en ambos brazos de tratamiento. La duración total del tratamiento fue de 7 a 14 días. Estos estudios incluyeron pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requerían hospitalización y tratamiento IV. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en la población co-primaria de pacientes clínicamente evaluables (CE) y por intención de tratar clínicamente modificada (ITc-m). Ver Tabla 8. La Tabla 9 presenta los índices de curación clínica, por microorganismos patógenos, en la evaluación de curación de pacientes microbiológicamente evaluables.

Tabla 8. Índices de curación clínica de dos estudios centrales en neumonía adquirida en la comunidad después de 7 a 14 días totales de tratamiento.

	Tigeciclina ^a n/N (%)	Levofloxacina n/N (%)
Integrado		
CE	253/282 (89,7)	252/292 (86,3)
IT c-m	319/394 (81,0)	321/403 (79,7)
Estudio 308		
CE	125/138 (90,6)	136/156 (87,2)
IT c-m	149/191 (78,0)	158/203 (77,8)

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada legal

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

Estudio 313		
CE	128/144 (88,9)	116/136 (85,3)
IT c-m	170/203 (83,7)	163/200 (81,5)
<p>^a 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas.</p> <p>^b Levofloxacin (500 mg IV cada 12 o 24 horas); en el Estudio 308, después de por lo menos 3 días de tratamiento IV, se permitió cambiar a levofloxacin oral (500 mg diarios) en ambos brazos de tratamiento.</p>		

Tabla 9. Índices de curación clínica por microorganismos patógenos en pacientes microbiológicamente evaluables con neumonía adquirida en la comunidad ^a.

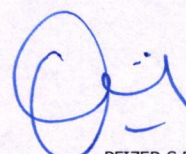
Microorganismo patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	18/19 (94,7)	26/27 (96,3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14/17 (82,4)	13/16 (81,3)
<i>Legionella pneumophila</i>	10/10 (100,0)	6/6 (100,0)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3/3 (100,0)	3/5 (60,0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	37/39 (94,9)	44/48 (91,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la metilina	9/12 (75,0)	8/10 (80,0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (solo sensibles a la penicilina) ^b	44/46 (95,7)	39/44 (88,6)
<p>^a Dos estudios centrales en NAC</p> <p>^b Incluye casos de bacteriemia concomitante</p>		

***Enterococcus spp.* resistentes a la vancomicina (VRE) y *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (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 (1g IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (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 la vancomicina (VRE) durante 7 a 28 días. Se incluyeron pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de 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-

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT
Apoderada Legal

primaria de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (ITm-m). Ver Tabla 10 para MRSA y Tabla 11 para VRE.

Tabla 10. 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	70/86 (81,4)	26/31 (83,9)
Infecciones intra-abdominales complicadas	13/14 (92,9)	4/4 (100,0)
Infecciones complicadas de piel y faneras	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 11. 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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de diversas infecciones serias (infecciones intra-abdominales 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 evaluables (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (ITm-m). Ver Tabla 12.

Tabla 12. Índices de curación clínica del Estudio 309^a de gérmenes resistentes para gérmenes gram-negativos resistentes después de 5 a 28 días de tratamiento

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

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

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

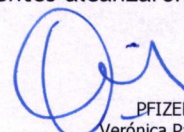
^c Incluye otros gérmenes además de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter sp.*

^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 5½ meses y 3 meses, respectivamente (rango: 3 días a aproximadamente 3½ años). Alrededor de la mitad de los pacientes alcanzaron mejoría clínica (es decir,

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

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.

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).

Eficacia clínica, población mITT			
	0.75 mg/kg	1 mg/kg	1.25 mg/kg
Indicación	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
IIAC	6/6 (100.0)	3/6 (50.0)	10/12 (83.3)
IPTBc	3/4 (75.0)	5/7 (71.4)	2/4 (50.0)
Total	9/10 (90.0)	8/13 (62.0 %)	12/16 (75.0)

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

Electrofisiología cardiaca

En un estudio aleatorizado de 4 ramas cruzadas, controlado con placebo en 46 sujetos sanos con una dosis única intravenosa de tigeciclina 50mg o 200mg, no se observaron alteraciones del intervalo QTc

FARMACOCINETICA

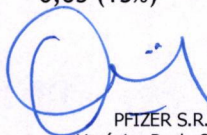
La Tabla 13 presenta los parámetros farmacocinéticos medios de la tigeciclina para este régimen posológico después de dosis endovenosas únicas y múltiples.

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

Tabla 13. Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de tigeciclina

	Dosis única de 100 mg	Dosis múltiples de^c 50 mg cada 12 horas
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) ^a	1,45 (22%)	0,87 (27%)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) ^b	0,90 (30%)	0,63 (15%)

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	5,19 (36%)	-
ABC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	-	4,70 (36%)
C _{min} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	-	0,13 (59%)
t _{1/2} (h)	27,1 (53%)	42,4 (83%)
CL (l/h)	21,8 (40%)	23,8 (33%)
CL _r (ml/min)	38,0 (82%)	51,0 (58%)
V _{ss} (L)	568 (43%)	639 (48%)

^a infusión de 30 minutos

^b infusión de 60 minutos

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

ABC: Área Bajo la Curva

Absorción

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

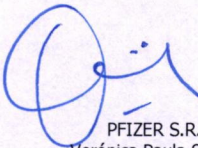
Distribución

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$). 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 C¹⁴tigeciclina, se observó una buena distribución de la radioactividad a la mayoría de los tejidos, con la mayor exposición en huesos, médula ósea, glándula tiroidea, riñón, bazo y glándula salival. En los 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 tigeciclina 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 ABC_{0-12h} (134 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) de la tigeciclina en células alveolares fue de aproximadamente 77,5 veces superior que el ABC_{0-12h} sérica de dichos sujetos y el ABC_{0-12h} (2,28 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) en el líquido epitelial fue de aproximadamente un 32% más elevada que el ABC_{0-12h} sérica. En un estudio de flictenas cutáneas, el ABC_{0-12h} (1,61 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) de la tigeciclina en el líquido contenido en la ampolla fue aproximadamente un 26% inferior que el ABC_{0-12h} 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 tisulares 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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic,
IF-2019-99267991-CA-APN-DGA#ANMAT
Apoderada Legal

(3,7 veces, n=5), y colon (2,3 veces, n=6). 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 *in 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 epímero de la tigeciclina (cada uno en no más del 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 la dosis se elimina por excreción biliar/fecal y el 33% se excreta en la orina. En síntesis, la vía principal de eliminación de la tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada. La glucuronización y la excreción renal de tigeciclina inalterada son vías secundarias.

La tigeciclina es un sustrato de la P-gp basado en un estudio *in vitro* usando una línea celular que sobreexpresa Pgp. Aún no se conoce la contribución potencial de transporte de P-gp mediada por la disposición *in vivo* de la tigeciclina.

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 vio alterado en los pacientes con compromiso hepático leve. Sin embargo, el clearance sistémico de la tigeciclina se redujo en un 25% y su vida media se prolongó en 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 la tigeciclina, no es necesario ajustar la dosis en pacientes (incluyendo pacientes pediátricos) 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 en un 50%. La dosis para adultos debe ser 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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

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, cuatro pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina después de la hemodiálisis, y seis controles sanos. El perfil farmacocinético de la 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.

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:

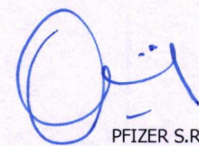
Dosis normalizada a 1 mg/kg Media \pm DS de Tigeciclina C_{max} y ABC en niños			
Edad (años)	N	C_{max} (ng/ml)	ABC (ng•h/mL)*
Dosis única			
8 - 11	8	3881 \pm 6637	4034 \pm 2874
12 - 16	16	8508 \pm 11433	7026 \pm 4088
Dosis múltiple			
8 - 11	42	1911 \pm 3032	2404 \pm 1000

*Dosis única $ABC_{0-\infty}$ y dosis múltiple ABC_{0-12}

El ABC_{0-12} de referencia 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,

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2019-9926791-1-APN-DGA#ANMAT
Apoderada Legal

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 C_{max} 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

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 la 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 la 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.

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios durante todo el ciclo vital en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la tigeciclina.

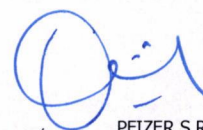
Mutagenicidad

No se observó potencial mutagénico ni clastogénico en la siguiente batería de ensayos: ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino (CHO), ensayo *in vitro* de mutación directa en células CHO (locus HGRPT), ensayo *in vitro* de mutación directa en células de linfoma de ratón, y ensayo *in vivo* de mutación directa en células de linfoma de ratón, y ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones.

Daño a la fertilidad

La tigeciclina no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ratas expuestas hasta 4,7 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC. No se observaron efectos relacionados con el compuesto en ovarios o ciclos estrales de ratas hembras expuestas hasta 4,7 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC.

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-9926799-1-APN-DGA#ANMAT

Otros datos preclínicos

Se ha observado disminución de eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, asociada con hipocelularidad de médula ósea, en ratas y perros expuestos a 8,1 veces y 9,8 veces, respectivamente, la dosis diaria de tigeciclina en seres humanos basada en ABC. Estas alteraciones fueron reversibles luego de dos semanas de administración.

Se ha asociado la administración endovenosa en bolo de tigeciclina con una respuesta histamínica en estudios preclínicos. Estos efectos se observaron en ratas y perros expuestos a 14,3 y 2,8 veces, respectivamente, la dosis diaria en seres humanos basada en el ABC.

No se observaron reacciones de fotosensibilidad en ratas tras la administración de tigeciclina.

POSOLOGIA Y FORMA 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 recomendada del tratamiento con tigeciclina para neumonía adquirida en la comunidad es de 7 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.

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.

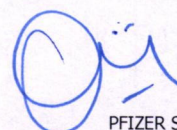
- Niños de 8 a <12 años de edad: 1,2 mg/kg de tigeciclina por vía intravenosa cada 12 horas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días.
- Adolescentes de 12 a <18 años de edad: 50 mg de tigeciclina cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días.

Tygacil no debe ser utilizado en niños menores de 8 años de edad. Debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en este grupo de pacientes, y a causa de la decoloración de los dientes (Ver *Reacciones Adversas y Farmacodinamia*).

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*).

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunovic
Co-Directora Técnica
ApoDERADA Legal
IF-2019-09267991-APN-DGA#ANMAT

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 la tigeciclina en pacientes (incluyendo pediátricos) con compromiso hepático severo (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. Se recomienda precaución y monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (ver *Farmacocinética, Insuficiencia hepática*).

Ancianos

En el análisis conjunto de 3.900 sujetos que recibieron tigeciclina en estudios clínicos de Fase 3 y 4, 1026 tenían 65 años o más. De éstos, 419 tenían 75 años ó más. No se observaron diferencias de seguridad entre estos sujetos, y sujetos más jóvenes. 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

Tigeciclina se debe administrar únicamente mediante infusión endovenosa durante 30-60 minutos (ver *Precauciones*). En el caso de los pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración (Ver *Precauciones*).

PREPARACION

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 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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apostada Legal

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

parenteral de dextrosa 5% USP, también puede conservarse en la 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 al 0,9% USP, o de dextrosa al 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 al 0,9%, USP, solución parenteral de dextrosa al 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 al 0,9%, USP o solución parenteral de dextrosa al 5%, USP y se administra simultáneamente a través de la misma línea: amicacina, dobutamina, clorhidrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, Ringer-lactato, clorhidrato de lidocaína, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina/tazobactam (formulación con EDTA), cloruro de potasio, propofol, clorhidrato de ranitidina, teofilina y tobramicina.

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

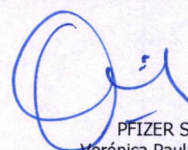
CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Se ha observado un aumento de la mortalidad por todas las causas en los estudios clínicos de fase 3 y 4 en pacientes tratados con tigeciclina versus pacientes tratados con agentes comparativos. En un análisis combinado del total de los 13 estudios de fase 3 y 4 que incluyeron un agente comparativo, se produjeron decesos en el 4,0% (150/3788) de los pacientes que recibieron tigeciclina y en el 3,0% (110/3646) de los pacientes que recibieron agentes comparativos con una diferencia de riesgo no ajustado de 0,9% (IC95%: 0,1; 1,8). En un análisis combinados de estos estudios, basado en un modelo de efectos aleatorios por ponderación de estudios, la diferencia del riesgo ajustado por todas las causas fue de 0,6% (IC95%: 0,1;

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT
Apoderada Legal

1,2) éntrelos pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con agentes comparativos. No se ha establecido la causa de este aumento. Deberá tenerse en cuenta este aumento por todas las causas al seleccionar entre las opciones de tratamiento (Ver *Precauciones y Reacciones Adversas*).

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

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos tetraciclínicos. En consecuencia, la tigeciclina debe administrarse con precaución en pacientes con conocida hipersensibilidad a las tetraciclinas.

Los resultados de los estudios con Tygacil en ratas demostraron decoloración ósea. La tigeciclina puede asociarse con decoloración permanente de los dientes en humanos durante el desarrollo dentario.

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.

PRECAUCIONES

Generales

Se recomienda precaución cuando se considere la monoterapia con Tygacil en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas secundarias a perforación intestinal clínicamente evidente. En estudios de Fase 3 y 4 en infecciones intraabdominales complicadas (n=2775), 140/13832 pacientes tratados con Tigeciclina y 142/1393 pacientes tratados con el comparador, presentaron perforaciones intestinales. De estos sujetos, 8/140 tratados con tigeciclina y 8/142 tratados con el comparador, desarrollaron sepsis/shock séptico. La relación de este resultado con el tratamiento no pudo ser establecida. Se han registrado casos aislados de disfunción hepática significativa e insuficiencia hepática en pacientes tratados con tigeciclina.

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

Se ha registrado (en forma infrecuente) pancreatitis aguda, que puede ser mortal, asociada con el tratamiento con tigeciclina (Ver *Reacciones adversas*). Deberá considerarse el diagnóstico de pancreatitis aguda en pacientes tratados con tigeciclina que desarrollen signos/síntomas clínicos o anomalías de laboratorio indicativos de pancreatitis aguda. Se han informado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos de pancreatitis. Los pacientes habitualmente mejoran con la suspensión de la tigeciclina.

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con tigeciclina en los casos en que se sospeche desarrollo de pancreatitis.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la 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 un agente comparativo. Además, se permitió a los pacientes recibir tratamiento coadyuvante especificado. El sub-grupo 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. De aquellos pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica y bacteremia en la evaluación basal, los que recibieron tigeciclina presentaron mayor mortalidad (9/18 [50,0%] versus 1/13 [7,7%]) 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.

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 *Reacciones Adversas y Farmacodinamia*). 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 *Reacciones Adversas*). 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.

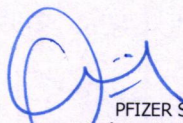
El dolor abdominal es una reacción adversa tan frecuente en niños como en adultos. Puede ser un síntoma de pancreatitis. Si desarrolla pancreatitis, el tratamiento con tigeciclina se debe interrumpir.

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.

Tygacil no debe utilizarse en niños menores de 8 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad y a que la tigeciclina puede producir decoloración permanente de la dentadura (Ver *Farmacocinética y Reacciones Adversas*).

Embarazo

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simuric
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2019-09767991-APN-DGA#ANMAT

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 teratógena 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 ABC, respectivamente. 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 ABC.

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.

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

Lactancia

Los resultados de 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 y Precauciones).

Empleo en geriatría

Del total de sujetos que recibieron tigeciclina en los estudios clínicos de Fase 3 (n= 2514), 664 eran de 65 o 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.

INTERACCIONES

En un estudio de interacción farmacológica se coadministró tigeciclina (100 mg seguidos por 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_{max} de la digoxina en un 13% pero no alteró el ABC o el clearance de la digoxina. Esta

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

pequeña variación en la C_{max} 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 administre con la digoxina.

La administración concomitante de tigeciclina (100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas) y warfarina (dosis única de 25 mg) a sujetos sanos redujo el clearance de R-warfarina y S-warfarina en un 40% y 23% y aumentó el ABC en un 68% y 29%, respectivamente. La tigeciclina no alteró significativamente 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, 2C9, 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 estas isoformas CYP450.

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

La tigeciclina es un sustrato de la P-gp basado a un estudio *in vitro* usando una línea celular que sobreexpresa P-gp. La contribución potencial de transporte de P-gp mediada por la disposición *in vivo* de tigeciclina, no se conoce. La administración concomitante de inhibidores de la gp P-gp (por ejemplo, ketoconazol o ciclosporina) o inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina) podrían afectar la farmacocinética de tigeciclina.

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

Interferencia con pruebas de laboratorio y diagnósticas

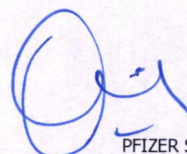
No se han informado interacciones farmacológicas con las pruebas de laboratorio.

Abuso y Dependencia

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

Efectos en la capacidad de manejar vehículos y operar maquinarias

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
D.D. 20/09/2015
ApoDERADA Legal
IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

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

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia prevista de reacciones adversas se clasificaron en las siguientes categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

Muy comunes: $\geq 10\%$

Comunes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Infrecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras: $< 0,01\%$

Se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron tigeciclina:

<i>Clase de sistema orgánico</i>	<i>Reacción adversa</i>
<i>Trastornos del sistema hemolinfático</i>	
Comunes:	Tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) prolongado, tiempo de protrombina (TP) prolongado, trombocitopenia
Infrecuentes:	Aumento del índice internacional normalizado (RIN).
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	
Frecuencia no determinada	Anafilaxis/Reacciones anafilactoides
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	
Comunes:	Bilirrubinemia, elevación de la urea en sangre, hipoproteinemia, hipoglucemia.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Comunes:	Mareos
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Comunes:	Flebitis
Infrecuentes:	Tromboflebitis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

Comunes: Neumonía

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: Náuseas, vómitos, diarrea.

Comunes: Anorexia, dolor abdominal, dispepsia.

Infrecuentes: Pancreatitis aguda

Trastornos hepatobiliares

Comunes: Elevación de aspartato aminotransferasa (AST) en suero, elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en suero*

Infrecuentes: Ictericia.

Frecuencia no determinada Colestasis hepática

*En los pacientes tratados con tigeciclina, las anomalías de AST y ALT se comunicaron con mayor frecuencia en el período postratamiento, mientras que en los grupos comparativos se informaron con mayor frecuencia durante el tratamiento.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Comunes: Prurito, exantema

Frecuencia no determinada Reacciones de la piel severas, incluyendo Síndrome Stevens-Johnson

Trastornos generales y en el sitio de la administración

Comunes: Cefalea, cicatrización anormal, reacción en el sitio de inyección

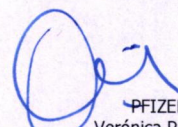
Infrecuentes: Inflamación en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, flebitis en el sitio de inyección.

Pruebas complementarias

Comunes: Elevación de amilasa sérica.

En un análisis combinado del total de los 13 estudios de Fase 3 y 4 que incluyeron agentes comparativos, se produjeron decesos en el 4.0% (150/3788) de los pacientes tratados con tigeciclina y en el 3,0% (110/3646) de los pacientes tratados con drogas comparativas. En un análisis combinado de estos estudios, la diferencia en el riesgo de mortalidad por todas las causas fue de 0,9% (IC 95% de 0,1; 1,8) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con agentes comparativos. En un análisis combinado de estos estudios, basado en un modelo de efectos aleatorios por ponderación de estudios, la

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
992067991-APN-DGA#ANMAT
Apoderada Legal

diferencia del riesgo ajustado por todas las causas fue de 0,6% (IC95%: 0,1; 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con agentes comparativos.

No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos por tipo de infección (Ver Tabla 1). No se ha establecido la causa del desequilibrio. En general, los decesos fueron el resultado de empeoramiento de la infección o complicaciones de la infección o comorbilidades subyacentes.

Tabla 1: Pacientes con desenlace mortal por tipo de infección

Tipo de infección	Tigeciclina		Agente comparativo		Diferencia de riesgo*
	n/N	%	n/N	%	% (IC 95)
Infecciones complicadas de piel y faneras	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5; 1,9)
Infecciones intraabdominales complicadas	42/1382	3,0	31/1393	2,5	0,8 (-0,4; 2,1)
Neumonía adquirida en la comunidad	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3; 2,7)
Neumonía intrahospitalaria	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,6; 6,4)
Neumonía no asociada a ventilación mecánica ^a	41/336	12,2	57/345	12,2	0,0 (-5,1; 5,2)
Neumonía asociada a ventilación mecánica ^a	25/131	19,1	15/122	12,3	6,8 (-2,9; 16,2)
Bacterias resistentes	11/128	8,6	2/43	4,7	3,9 (-9,1; 11,6)
Infecciones de pie diabético	7/553	1,3	3/508	0,6	0,7 (-0,8; 2,2)
Total no ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,9 (0,1; 1,8)
Total ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,6 (0,1; 1,2)**

*Diferencia entre el porcentaje de pacientes que fallecieron en los grupos de tratamiento con Tygacil y comparativo.

** Estimación de la diferencia del riesgo total ajustado (modelo de efectos aleatorios por ponderación de estudios) e IC del 95%

^a. Estos son subgrupos de la población con neumonía intrahospitalaria

Nota: Los estudios incluyeron 300, 305 y 900 (infecciones complicadas de piel y faneras), 301, 306, 315, 316, 400 (infecciones intra-abdominales complicadas), 308 y 313 (neumonía adquirida de la comunidad) (NAC), 311 (neumonía intrahospitalaria), 307 (estudio de bacterias grampositivas resistentes en pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticiclina o enterococo resistente a la vancomicina) y 319 (infecciones de pie diabético con y sin osteomielitis).

Las reacciones adversas más comunes emergentes del tratamiento en pacientes tratados con tigeciclina fueron: náuseas 29,9% (19,3% leves; 9,2% moderadas; 1,4% severas) y vómitos 19,9% (12,1% leves; 6,8% moderados; 1,1% severos). En general, las náuseas o los vómitos se produjeron al comienzo del tratamiento (días 1-2).

La suspensión del tratamiento con tigeciclina estuvo más frecuentemente asociada con náuseas (1,6%) y vómitos (1,3%).

Población pediátrica

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

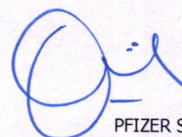
En el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis únicas ascendentes, se evaluó la seguridad de la tigeciclina en 25 niños de edades comprendidas entre 8 y 16 años que se habían recuperado recientemente de una infección. El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 25 sujetos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

SOBREDOSIS

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 de 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.

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simurris
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2019-207391-APN-DGA#ANMAT

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan" (011) 4943-1455

En Uruguay: En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT al teléfono 1722

CONSERVACION

Antes de reconstituir: Conservar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C.

Después de reconstituido: 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 al 0.9%, USP o solución parenteral de dextrosa al 5%, USP también puede conservarse en la heladera entre 2°C y 8°C durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución a la bolsa IV.

La solución reconstituida debe transferirse y diluirse luego para infusión I.V.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

Estuche que contiene 10 frascos ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.757

Directora Técnica: Sandra Maza - Farmacéutica

Elaborado por Wyeth Lederle S.r.l., Catania, Italia.

Importado por Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

En Uruguay:

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A.

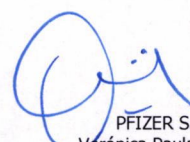
Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 WTC Torre IV - Montevideo.

D.T.: Q.F. Laura Conti

VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL

En Paraguay:

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Aptoderada Legal

IF-2019-99267991-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TYGACIL, Polvo liofilizado para solución inyectable

Página 31 de 31

Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY

Mcal. López N° 3794 - Edificio Citicenter 4to Piso. Asunción

D.T.: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

Tygacil 50 mg: Certificado de Registro Sanitario N° 19552-01-EF

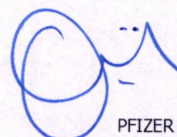
Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito de Avda. Gral Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción. Paraguay.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (595 21) 6207711

Fecha última revisión:

LPD: 13/Nov/2015

LLD_Arg_CDSv25.0_13Nov2015_v1



PFIZER S.R.L.

IF-2019-09267991-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simurjis
C.E. Directora Técnica
ApoDERada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-87991214 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:28:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:28:18 -03:00