

**Wyeth**

*"Wyeth – uma empresa do grupo Pfizer"*

**TYGACIL<sup>®</sup>**

**Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.**

**Pó Liófilo para Infusão**

**50 mg**

## **TEXTO DE BULA DE TYGACIL® (TIGECICLINA)**

### **I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Tygacil®**  
**tigeciclina**

Cartucho contendo 10 frascos-ampolas de **Tygacil®** dose única.

Peso líquido: 154 mg.

**SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO**  
**USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Princípio ativo: cada frasco-ampola contém 50 mg de tigeciclina pó liófilo estéril para infusão.

Excipientes: lactose monohidratada, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (ajuste de pH), água para injeção e nitrogênio.

Não contém conservante.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Tygacil® (tigeciclina) é indicado para o tratamento de infecções causadas pelos microrganismos sensíveis mencionados abaixo, nas condições clínicas relatadas a seguir em pacientes com idade maior ou igual a 18 anos:

Infecções complicadas da pele e tecidos moles causadas por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (apenas isolados sensíveis à vancomicina), *Staphylococcus aureus* (isolados resistentes e sensíveis à meticilina), incluindo casos de bacteremia concomitante, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Bacteroides fragilis* e *Klebsiella pneumoniae*.

Infecções intra-abdominais complicadas causadas por *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (incluindo produtoras de ESBL), *Enterococcus faecalis* (apenas isolados sensíveis à vancomicina), *Staphylococcus aureus* (isolados sensíveis e resistentes à meticilina) incluindo casos de bacteremia concomitante, *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* e *Peptostreptococcus micros*.

Pneumonia adquirida na comunidade causada por *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (isolados beta-lactamase negativos), *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, e *Streptococcus pneumoniae* (isolados sensíveis à penicilina), incluindo casos de bacteremia concomitante.

Devem ser coletadas amostras adequadas para exame bacteriológico com o intuito de isolar e identificar o microrganismo causador e determinar a sua sensibilidade à tigeciclina. Tygacil® pode ser iniciado como monoterapia empírica antes dos resultados desses testes serem conhecidos.

Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes ao medicamento e manter a eficácia do Tygacil® e outros agentes antibacterianos, o Tygacil® deve ser usado exclusivamente para tratar infecções comprovadamente causadas ou com fortes suspeitas de serem causadas por bactérias sensíveis. Assim que disponíveis, as informações da cultura e da sensibilidade devem ser consideradas na seleção ou na modificação da terapia antibacteriana. Na ausência desses dados, a epidemiologia local e os padrões de sensibilidade podem contribuir para a seleção empírica da terapia.

Tygacil® não é indicado para tratamento de infecções de feridas no pé de pacientes diabéticos, conhecidas como “pé diabético” (Ver **Mecanismo de Ação e Resultados de Eficácia**).

Tygacil® não é indicado para o tratamento de pneumonia nosocomial ou associada a ventilação mecânica (ver “5. Advertências e Precauções”).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Definições:

**1 – Resposta clínica ao teste de cura (TC):** avaliação de eficácia clínica entre 7 e 23 dias após a última dose do medicamento em estudo;

**2 – População clinicamente avaliável (CA):** população que recebeu pelo menos 1 dose do medicamento em estudo e que atendia aos critérios de inclusão/exclusão estabelecidos no protocolo do estudo;

**3 – População com intenção de tratamento clinicamente modificada (c-mITT):** população que recebeu pelo menos 1 dose no medicamento em estudo e apresentava evidência clínica da doença no período de seleção;

**4 – População com intenção de tratamento microbiologicamente modificada (m-mITT):** população que recebeu pelo menos 1 dose do medicamento em estudo, apresentava evidência clínica da doença e que tinha 1 ou mais microrganismos isolados no período de seleção;

**5 – População microbiologicamente avaliável (MA):** população que recebeu pelo menos 1 dose do medicamento em estudo, que apresentava critérios de inclusão/exclusão estabelecidos no protocolo do estudo, que foi suscetível aos medicamentos em estudo no período de seleção e que pôde ser clínica e microbiologicamente avaliada durante o teste de cura.

## Infecções complicadas da pele e partes moles

A tigeciclina foi avaliada em adultos para o tratamento de infecções complicadas da pele e partes moles (cIPPM) em dois estudos randomizados, duplo-cegos, ativo-controlados, multinacionais e multicêntricos. Esses estudos compararam a tigeciclina (em dose inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg a cada 12 horas) com a vancomicina (1 g IV a cada 12 horas)/aztreonam (2 g IV a cada 12 horas) por 5 a 14 dias. Foram admitidos nos estudos pacientes com infecções complicadas e profundas em partes moles, incluindo infecções de ferida e celulite ( $\geq 10$  cm, que requer cirurgia/drenagem ou com doença subjacente complicada), abscessos de grande porte, úlceras infectadas e queimaduras. O parâmetro primário de eficácia foi a resposta clínica na visita do teste de cura nas populações co-primárias de pacientes clinicamente avaliáveis (CA) e intenção de tratamento modificada clinicamente (c-mITT). Ver Tabela 1:

**Tabela 1. Taxas de Cura Clínica de Dois Estudos Importantes em Infecção Complicada da Pele e Tecidos Moles após 5 a 14 Dias de Terapia**

	tigeciclina <sup>a</sup> n/N (%)	vancomicina/aztreonam <sup>b</sup> n/N (%)
CA	365/422 (86,5)	364/411 (88,6)
c-mITT	429/538 (79,7)	425/519 (81,9)

<sup>a</sup> Dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 horas

<sup>b</sup> vancomicina (1 g IV a cada 12 horas)/aztreonam (2 g IV a cada 12 horas)

As taxas de cura clínica no teste de cura por patógeno em pacientes microbiologicamente avaliáveis com infecções complicadas da pele e tecidos moles são apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2. Taxas de Cura Clínica por Patógeno Infectante em Pacientes Microbiologicamente Avaliáveis com Infecções Complicadas da Pele e Partes Moles<sup>a</sup>**

Patógeno	tigeciclina n/N (%)	vancomicina/ aztreonam n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	29/36 (80,6)	26/30 (86,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/12 (83,3)	15/15 (100)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12/14 (85,7)	15/16 (93,8)
<i>Enterococcus faecalis</i> (apenas os sensíveis à vancomicina)	15/21 (71,4)	19/24 (79,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina (MSSA) <sup>b</sup>	124/137 (90,5)	113/120 (94,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) <sup>b</sup>	79/95 (83,2)	46/57 (80,7)
CA-MRSA <sup>c</sup>	13/20 (65,0)	10/12 (83,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8 (100)	11/14 (78,6)
Grupo do <i>Streptococcus anginosus</i> <sup>d</sup>	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)

<sup>a</sup> Dois estudos mais importantes em cIPPM e dois estudos de Fase 3 de Infecção por Patógeno Resistente.

<sup>b</sup> Inclui casos de bacteremia concomitante

<sup>c</sup> CA-MRSA= adquirido na comunidade (isolados de MRSA portadores de marcadores moleculares e marcadores de virulência frequentemente associados ao MRSA comunitário, incluindo o elemento do tipo IV SCCmec e o gene *pvl*).

<sup>d</sup> Inclui *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* e *Streptococcus constellatus*.

A tigeciclina não atingiu os critérios de não-inferioridade em comparação com o ertapenem em estudo em pacientes com infecção do pé diabético. Esse estudo foi randomizado, duplo-cego, multinacional, multicêntrico e comparou tigeciclina (150 mg a cada 24hs) com ertapenem (1 g a cada 24 horas, com ou sem vancomicina) por até 28 dias. O ponto de eficácia primária foi a resposta clínica na avaliação do Teste de Cura (TC) em populações co-primária Clinicamente Avaliáveis (CA) e com Intenção de Tratamento Clinicamente Modificado (c-mITT). A margem de não-inferioridade foi -10% para diferença na taxa de cura entre os dois tratamentos.

**Tabela 3. Taxa de Cura Clínica em Pacientes com Infecção do Pé Diabético Depois de até 28 dias de Terapia.**

	tigeciclina <sup>a</sup> n/N (%)	ertapenem <sup>b</sup> (± vancomicina) n/N (%)
CA	316/408 (77,5%) <sup>c</sup>	334/405 (82,5%) <sup>c</sup>
c-mITT	340/476 (71,4%) <sup>d</sup>	363/466 (77,9%) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 150 mg a cada 24 horas

<sup>b</sup> 1 g a cada 24 horas

<sup>c</sup> Diferença ajustada = -5,5; 95% CI = -11,0, 0,1

<sup>d</sup> diferença ajustada = -6,7; 95% CI = -12,3, -1,1

### Infecções Intra-Abdominais Complicadas

A tigeciclina foi avaliada em adultos no tratamento de infecções intra-abdominais complicadas (cIAI) em dois estudos randomizados, duplo-cegos, ativo-controlados, multinacionais e multicêntricos. Esses estudos compararam a tigeciclina (na dose inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg a cada 12 horas) com imipenem/cilastatina (500 mg IV a cada 6 horas) por 5 a 14 dias. Foram admitidos nos estudos pacientes com diagnósticos complicados incluindo apendicite, colecistite, diverticulite, perfuração gástrica/duodenal, abscesso intra-abdominal, perfuração do intestino e peritonite. O parâmetro primário de eficácia foi a resposta clínica na visita do teste de cura para as populações co-primárias de pacientes microbiologicamente avaliáveis (MA) e intenção de tratamento microbiologicamente modificada (m-mITT). Ver Tabela 4.

**Tabela 4. Taxas de Cura Clínica de Dois Estudos Mais Importantes em Infecções Intra-Abdominais Complicadas**

	tigeciclina <sup>a</sup> n/N (%)	imipenem/ cilastatina <sup>b</sup> n/N (%)
MA	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
m-mITT	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)

<sup>a</sup> Dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 horas

<sup>b</sup> imipenem/cilastatina (500 mg a cada 6 horas)

As taxas de cura clínica do teste de cura por patógeno em pacientes microbiologicamente avaliáveis com infecções intra-abdominais complicadas são apresentadas na Tabela 5.

**Tabela 5. Taxas de Cura Clínica por Patógeno Infectante em Pacientes Microbiologicamente Avaliáveis com Infecções Intra-Abdominais Complicadas<sup>a</sup>**

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> <sup>b</sup>	42/47 (89,4)	46/53 (86,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29/38 (76,3)	35/47 (74,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina (MSSA) <sup>c</sup>	26/28 (92,9)	22/24 (91,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) <sup>c</sup>	16/18 (88,9)	1/3 (33,3)
Grupo do <i>Streptococcus anginosus</i> <sup>d</sup>	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)

<sup>a</sup> Dois estudos mais importantes em cIAI e dois estudos de fase III de Patógenos Resistentes.

<sup>b</sup> Inclui isolados produtores de ESBL

<sup>c</sup> Inclui casos de bacteremia concomitante

<sup>d</sup> Inclui *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* e *Streptococcus constellatus*.

### Pneumonia Adquirida na Comunidade

A tigeciclina foi avaliada em adultos para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em dois estudos randomizados, duplo-cegos, ativo-controlados, multinacionais e multicêntricos (Estudos 308 e 313).

Esses estudos compararam a tigeciclina (dose inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg a cada 12 horas) com levofloxacina (500 mg IV a cada 12 ou 24 horas). Em um estudo (Estudo 308), após pelo menos 3 dias de terapia IV, uma conversão para a levofloxacina oral (500 mg ao dia) foi permitida para ambos braços do tratamento. A terapia total foi de 7 a 14 dias. Os pacientes com pneumonia adquirida na comunidade exigindo internação e terapia IV foram inscritos nos estudos. O parâmetro de eficácia primária foi a resposta clínica na visita de teste de cura (TC) na população co-primária de pacientes clinicamente avaliáveis (CA) e intenção de tratar clinicamente alterada (c-mITT). Vide Tabela 6. As taxas de cura clínica em TC pelo patógeno em pacientes microbiologicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 7.

**Tabela 6. Taxas de Cura Clínica de Dois Estudos Mais Importantes de Pneumonia Adquirida na Comunidade após 7 a 14 Dias de Terapia**

	tigeciclina <sup>a</sup> n/N (%)	levofloxacina <sup>b</sup> n/N (%)
Integrado		
CA	253/282 (89,7)	252/292 (86,3)
c-mITT	319/394 (81,0)	321/403 (79,7)
Estudo 308		
CA	125/138 (90,6)	136/156 (87,2)
c-mITT	149/191 (78,0)	158/203 (77,8)
Estudo 313		
CA	128/144 (88,9)	116/136 (85,3)
c-mITT	170/203 (83,7)	163/200 (81,5)

<sup>a</sup> Dose inicial de 100 mg seguida de 50 mg a cada 12 horas

<sup>b</sup> levofloxacina (500 mg IV a cada 12 ou 24 horas); em um estudo (Estudo 308), após pelo menos 3 dias de terapia IV, uma conversão para a levofloxacina oral (500 mg ao dia) foi permitida para ambos braços de tratamento.

**Tabela 7. Taxas de Cura Clínica por Patógeno Infectante em Pacientes Microbiologicamente Avaliáveis com Pneumonia Adquirida na Comunidade<sup>a</sup>**

Patógeno	tigeciclina n/N (%)	levofloxacina 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>Mycoplasma pneumoniae</i>	37/39 (94,9)	44/48 (91,7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (somente suscetíveis à penicilina) <sup>b</sup>	44/46 (95,7)	39/44 (88,6)

<sup>a</sup> Dois estudos mais importantes de PAC

<sup>b</sup> Inclui casos de bacteremia concomitante

### Espécies de Enterococos Resistente à Vancomicina (ERV) e *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA)

A tigeciclina foi avaliada em adultos para o tratamento de diversas infecções graves (cIAI, cIPPM e outras infecções) em razão da ERV e MRSA no Estudo 307.

O Estudo 307 foi um estudo randomizado, duplo-cego, ativo-controlado, multinacional e multicêntrico avaliando a tigeciclina (dose inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg a cada 12 horas) e vancomicina (1 g

IV a cada 12 horas) para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e avaliando a tigeciclina (dose inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg a cada 12 horas) e linezolida (600 mg IV a cada 12 horas) para o tratamento de infecções causadas por enterococos resistente à vancomicina (ERV) por 7 a 28 dias. Os pacientes com cIAI, cIPPM e outras infecções foram inscritos neste estudo. O parâmetro de eficácia primária foi a resposta clínica na visita de TC na população co-primária de pacientes microbiologicamente avaliáveis (MA) e intenção de tratar microbiologicamente alterada (m-mITT). Para taxas de cura clínica vide Tabela 8 para MRSA e Tabela 9 para ERV.

**Tabela 8. Taxas de Cura Clínica para Patógeno Resistente MRSA do Estudo 307<sup>a</sup> após 7 a 28 Dias de Terapia**

	tigeciclina <sup>b</sup> n/N (%)	vancomicina <sup>c</sup> n/N (%)
Estudo 307		
MA	70/86 (81,4)	26/31 (83,9)
cIAI	13/14 (92,9)	4/4 (100,0)
cIPPM	51/59 (86,4)	20/23 (87,0)
m-mITT	75/100 (75,0)	27/33 (81,8)
cIAI	13/15 (86,7)	5/6 (83,3)
cIPPM	55/70 (78,6)	20/23 (87,0)

<sup>a</sup> O estudo incluiu pacientes com cIAI, cIPPM e outras infecções.

<sup>b</sup> Dose inicial de 100 seguida de 50 mg a cada 12 horas

<sup>c</sup> 1 g IV a cada 12 horas

**Tabela 9. Taxas de Cura Clínica para Patógeno Resistente ERV do Estudo 307<sup>a</sup> após 7 a 28 Dias de Terapia**

	tigeciclina <sup>b</sup> n/N (%)	linezolida <sup>c</sup> n/N (%)
Estudo 307		
MA	3/3 (100,0)	2/3 (66,7)
cIAI	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)
cIPPM	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
m-mITT	3/8 (37,5)	2/3 (66,7)
cIAI	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
cIPPM	1/2 (50,0)	2/2 (100,0)

<sup>a</sup> O estudo incluiu pacientes com cIAI, cIPPM e outras infecções.

<sup>b</sup> Dose inicial de 100 seguida de 50 mg a cada 12 horas

<sup>c</sup> linezolida (600 mg IV a cada 12 horas)

### Patógenos Resistentes Gram-Negativos

A tigeciclina foi avaliada em adultos para o tratamento de diversas infecções sérias (cIAI, cIPPM, PAC e outras infecções) por patógenos resistentes gram-negativos no Estudo 309.

O Estudo 309 foi um estudo aberto, multinacional e multicêntrico avaliando a tigeciclina (dose inicial de 100 mg IV seguida de 50 mg a cada 12 horas) para o tratamento de infecções em razão de patógenos resistentes gram-negativos de 7 a 28 dias. Os pacientes com cIAI, cIPPM, PAC e outras infecções foram inscritos neste estudo. O parâmetro de eficácia primária foi a resposta clínica na visita de TC na população co-primária de pacientes microbiologicamente avaliáveis (MA) e intenção de tratar microbiologicamente alterada (m-mITT). Vide a Tabela 10.

**Tabela 10. Taxas de Cura Clínica para Patógeno Resistente Gram-Negativos do Estudo 309<sup>a</sup> de após 5 a 28 Dias de Terapia**

		tigeciclina <sup>b</sup> n/N (%)	tigeciclina <sup>b</sup> n/N (%)	tigeciclina <sup>b</sup> n/N (%)
Estudo 309	Todos <sup>c</sup>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Espécies de <i>Enterobacter</i>
MA	26/36 (72,2)	4/9 (44,4)	5/6 (83,3)	3/4 (75,0)
cIAI	2/2 (100,0) <sup>d</sup>	1/1 (100,0) <sup>d</sup>	1/1 (100,0)	-
cIPPM	20/24 (83,3)	3/5 (60,0)	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)

PAC	0/1 (0,0)	-	-	0/1 (0,0)
m-mITT	40/75 (53,3)	5/10 (50,0)	9/13 (69,2)	8/15 (53,3)
cIAI	6/9 (66,7) <sup>d</sup>	2/2 (100,0) <sup>d</sup>	1/1 (100,0)	1/1 (100,0) <sup>d</sup>
cIPPM	27/38 (71,1)	3/5 (60,0)	6/7 (85,7)	7/8 (87,5)
PAC	0/1 (0,0)	-	-	0/1 (0,0)

<sup>a</sup> O estudo incluiu pacientes com cIAI, cIPPM, PAC e outras infecções

<sup>b</sup> Dose inicial de 100 seguida de 50 mg a cada 12 horas

<sup>c</sup> Inclui outros patógenos além de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e espécies de *Enterobacter*

<sup>d</sup> Exclui os pacientes com controle inadequado de fonte

### Infecções por Micobactérias de Crescimento Rápido

Em estudos clínicos não-controlados e experiência de uso compassivo em 8 países, 52 pacientes com infecções micobacterianas de crescimento rápido (mais frequentemente doença pulmonar por *M. abscessus*) foram tratados com tigeciclina, junto com outros antibióticos. As durações médias e medianas de tratamento foram de aproximadamente 5½ meses e 3 meses, respectivamente (variação: 3 dias em aproximadamente 3½ anos). Aproximadamente metade dos pacientes obteve melhoria clínica (ou seja, melhoria nos sinais e sintomas da doença pulmonar, ou cicatrização de lesão e ferida, ou nódulos na doença disseminada). Aproximadamente metade dos pacientes exigiu redução de dose ou descontinuação do tratamento em razão de náusea, vômito ou anorexia.

### Eletrofisiologia cardíaca

Nenhum efeito significativo de uma única dose intravenosa de Tygacil® 50 mg ou 200 mg foi detectado no intervalo QTc em um estudo randomizado, controle ativo e por placebo, cruzado com quatro braços do estudo QTc completo com 46 indivíduos saudáveis.

## DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA

### Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de sobrevida em animais para avaliar o potencial carcinogênico da tigeciclina.

### Mutagenicidade

Não foi encontrado potencial mutagênico nem clastogênico em uma bateria de testes, incluindo o teste de aberração cromossômica *in vitro* em células de ovário de hamster chinês (CHO), o teste de mutação em células CHO (locus HGRPT), os ensaios *in vitro* de mutação em células de linfoma de camundongos e o teste em micronúcleos *in vivo*.

### Comprometimento da Fertilidade

A tigeciclina não alterou o acasalamento nem a fertilidade de ratos nas exposições a até 4,7 vezes a dose diária humana com base na AUC. Em ratas, não houve efeitos relacionados ao composto sobre os ovários ou os ciclos estrais nas exposições a até 4,7 vezes a dose diária humana com base na AUC.

### Outros

Foram observadas diminuições de eritrócitos, reticulócitos, leucócitos e plaquetas, em associação à hipocelularidade da medula óssea, com a tigeciclina nas exposições 8,1 vezes e 9,8 vezes a dose diária humana com base na AUC em ratos e cães, respectivamente. Mostrou-se que essas alterações são reversíveis após duas semanas da administração.

A administração intravenosa em bolus da tigeciclina foi associada a uma resposta de histamina nos estudos pré-clínicos. Esses efeitos foram observados nas exposições 14,3 e 2,8 vezes a dose diária humana com base na AUC em ratos e cães, respectivamente.

Não foram observadas evidências de fotossensibilidade em ratos após a administração da tigeciclina.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Mecanismo de Ação (Farmacodinâmica)**

A tigeciclina, um antibiótico da classe das glicilciclinas, inibe a translação protéica nas bactérias ligando-se à subunidade ribossômica 30S e bloqueando a entrada de moléculas aminoacil-tRNA no sítio A do ribossomo. Com isso, evita a incorporação de resíduos de aminoácido nas cadeias de peptídeo alongadas. A tigeciclina possui uma porção glicilamido ligada à posição 9 da minociclina. O padrão de substituição não está presente em nenhuma tetraciclina de ocorrência natural ou semi-sintética e confere algumas propriedades microbiológicas que vão além da atividade *in vitro* ou *in vivo* de qualquer tetraciclina conhecida. Além disso, a tigeciclina consegue atuar nos dois principais mecanismos de resistência às tetraciclinas, a proteção ribossomal e efluxo. Consequentemente, a tigeciclina demonstrou atividade *in vitro* e *in vivo* contra um amplo espectro de patógenos bacterianos. Ainda não foi observada resistência cruzada entre a tigeciclina e outros antibióticos. Nos estudos *in vitro*, não foi observado antagonismo entre a tigeciclina e outros antibióticos frequentemente usados. Em geral, a tigeciclina é considerada bacteriostática. Na concentração 4 vezes maior que a concentração inibitória mínima (CIM), foi observada uma redução de 2 log das contagens de colônia com a tigeciclina contra *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. No entanto, a tigeciclina demonstrou certa atividade bactericida e com observação de redução de 3 log contra a *Neisseria gonorrhoeae*. A tigeciclina também demonstrou atividade bactericida contra cepas respiratórias comuns de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Legionella pneumophila*.

### Métodos do teste de suscetibilidade

#### Técnicas de Diluição

Os métodos quantitativos são usados para determinar as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) antimicrobianas. Essas CIMs fornecem estimativas da sensibilidade das bactérias aos compostos antimicrobianos. As CIMs devem ser determinadas usando um procedimento padronizado com base em métodos de diluição (caldo nutritivo, ágar ou microdiluição) ou equivalente utilizando inóculo e concentrações padronizadas da tigeciclina. Nos testes de diluição em caldo nutritivo para microrganismos aeróbios, as CIMs devem ser determinadas utilizando meio que esteja fresco (< 12 horas do preparo). Os valores da CIM devem ser interpretados de acordo com os critérios fornecidos na Tabela 11.

#### Técnicas de Difusão

Os métodos quantitativos que necessitam da medição dos diâmetros dos halos também fornecem estimativas reprodutíveis da sensibilidade das bactérias aos compostos antimicrobianos. O procedimento padronizado requer o uso de concentrações padronizadas do inóculo. Esse procedimento utiliza discos de papel impregnados com 15 mcg de tigeciclina para testar a sensibilidade dos microrganismos à tigeciclina. A interpretação envolve a correlação do diâmetro obtido no teste do disco com a CIM da tigeciclina. Os laudos do laboratório que fornecem os resultados do teste de sensibilidade com disco padrão contendo 15 mcg de tigeciclina devem ser interpretados de acordo com os critérios estabelecidos na Tabela 11.

**Tabela 11. Critérios de Interpretação do Resultado do Teste de Sensibilidade à tigeciclina**

Patógeno	Concentrações Mínimas (mcg/mL)		Inibitórias	Difusão em Disco (diâmetro do halo em mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluindo isolados resistentes à meticilina)	≤0,5 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. que não o <i>S. pneumoniae</i>	≤0,25 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,06 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (apenas isolados sensíveis à vancomicina)	≤0,25 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
Enterobacteriaceae <sup>b</sup>	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,25 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
Anaeróbios <sup>c</sup>	≤4	8	≥16	n/a	n/a	n/a

S = suscetível; I = intermediário; R = resistente

<sup>a</sup> A ausência atual de isolados resistentes impossibilita a definição de qualquer resultado diferente de “Sensível”. Os isolados que produzem resultados de CIM sugestivos da categoria de “Não sensíveis” devem ser submetidos ao laboratório de referência para testes adicionais.

<sup>b</sup> A tigeciclina tem baixa atividade *in vitro* contra *Morganella* spp., *Proteus* spp. e *Providencia* spp.

<sup>c</sup> Diluição em ágar

O termo “Sensível” (S) indica que o patógeno provavelmente será inibido se o composto antimicrobiano atingir as concentrações geralmente atingidas. O termo “Intermediário” (I) indica que o resultado deve ser considerado ambíguo e, se o microrganismo não for totalmente sensível aos medicamentos alternativos clinicamente viáveis, o teste deve ser repetido. Essa categoria implica possível aplicabilidade clínica em sítios do corpo onde o medicamento se concentra fisiologicamente ou em situações em que é possível usar uma dose elevada do medicamento. Essa categoria também fornece uma zona tampão que evita que pequenos fatores técnicos não-controlados causem discrepâncias importantes na interpretação. O termo “Resistente” (R) indica que o patógeno provavelmente não será inibido se o composto antimicrobiano atingir as concentrações geralmente atingidas; outra terapia deve ser escolhida.

### Controle de Qualidade

Como ocorre com outras técnicas de sensibilidade, o uso de microorganismos de controle laboratorial é exigido para controlar os aspectos técnicos dos procedimentos laboratoriais padronizados. O pó de tigeciclina padrão deve fornecer os valores de CIM apresentados na Tabela 12. Para a técnica de difusão com um disco com 15 mcg de tigeciclina, os laboratórios devem usar os critérios apresentados na Tabela 12 para testar as cepas de controle de qualidade.

**Tabela 12. Intervalos de Controle de Qualidade (CQ) Aceitáveis para o Teste de Sensibilidade**

Microrganismo de CQ	Concentrações Inibitórias Mínimas (mcg/mL)	Difusão em Disco (diâmetro do halo em mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Não se aplica	20-25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,03-0,25	Não se aplica
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,03-0,25	20-27
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,03-0,12	Não se aplica
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	Não se aplica	9-13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,016-0,12	23-29
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06-0,5	23-31
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 49226	Não se aplica	30-40
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12-1	Não se aplica
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0,5-2	Não se aplica
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 43055	0,06-0,5	Não se aplica
<i>Clostridium difficile</i> ATCC 70057	0,12-1	Não se aplica

ATCC = American Type Culture Collection

A prevalência da resistência adquirida pode variar com a região geográfica e com o tempo para espécies selecionadas, e informações locais sobre a resistência são necessárias, particularmente quando do tratamento de infecções graves. As informações a seguir são apenas uma orientação aproximada da probabilidade de um microrganismo ser ou não sensível à tigeciclina:

### Sensíveis

#### Aeróbios Gram-positivos:

*Enterococcus avium*

*Enterococcus casseliflavus*

*Enterococcus faecalis*\* (inclui cepas sensíveis à vancomicina)

*Enterococcus faecalis* (inclui cepas resistentes à vancomicina)

*Enterococcus faecium* (inclui cepas sensíveis e resistentes à vancomicina)

*Enterococcus gallinarum*

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus*\* (inclui cepas sensíveis e resistentes à meticilina, entre eles, os isolados portadores de marcadores moleculares e marcadores de virulência frequentemente associados ao MRSA comunitário incluindo o elemento tipo IV SCCmec e o gene pvl)

*Staphylococcus epidermidis* (inclui as cepas sensíveis e resistentes à meticilina)

*Staphylococcus haemolyticus*

*Streptococcus agalactiae*\*

*Streptococcus anginosus*\* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*)

*Streptococcus pyogenes*\*

*Streptococcus pneumoniae*\* (isolados suscetíveis à penicilina)

*Streptococcus pneumoniae* (isolados resistentes à penicilina)

Estreptococos do grupo *Viridans*

#### **Aeróbios Gram-negativos:**

Complexo *Acinetobacter calcoaceticus/baumannii*

*Aeromonas hydrophila*

*Citrobacter freundii*\*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\* (incluindo as cepas produtoras de ESBL)

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella oxytoca*\*

*Klebsiella pneumoniae*\* (incluindo cepas produtoras de ESBL)

*Klebsiella pneumoniae* (incluindo cepas produtoras de AmpC)

*Legionella pneumophila*\*

*Moraxella catarrhalis*\*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella multocida*

*Salmonella enterica* sorotipo *Enteritidis*

*Salmonella enterica* sorotipo *Paratyphi*

*Salmonella enterica* sorotipo *Typhi*

*Salmonella enterica* sorotipo *Typhimurium*

*Serratia marcescens*

*Shigella boydii*

*Shigella dysenteriae*

*Shigella flexneri*

*Shigella sonnei*

*Stenotrophomonas maltophilia*

#### **Bactérias Anaeróbias:**

*Bacteroides fragilis*\*

*Bacteroides distasonis*

*Bacteroides ovatus*

*Bacteroides thetaiotaomicron*\*

*Bacteroides uniformis*\*

*Bacteroides vulgatus*\*

*Clostridium difficile*

*Clostridium perfringens*\*

*Peptostreptococcus* spp.

*Peptostreptococcus micros*\*

*Porphyromonas* spp.

*Prevotella* spp.

#### **Bactérias Atípicas:**

*Chlamydia pneumoniae*\*

*Mycobacterium abscessus*

*Mycobacterium chelonae*

*Mycobacterium fortuitum*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

\* Foi demonstrada eficácia clínica para isolados sensíveis nas indicações clínicas aprovadas.

#### Resistentes

##### Aeróbios Gram-negativos:

*Pseudomonas aeruginosa*

##### Bactérias Anaeróbias:

Nenhuma espécie de ocorrência natural foi considerada intrinsecamente resistente à tigeciclina.

#### Resistência:

Ainda não foi observada resistência cruzada entre a tigeciclina e outros antibióticos.

A tigeciclina consegue atuar nos dois principais mecanismos de resistência às tetraciclina, ou seja, proteção ribossomal e efluxo.

Nos estudos *in vitro*, não foi observado antagonismo entre a tigeciclina e qualquer outra classe de antibióticos frequentemente utilizados.

- **Farmacocinética**

Os parâmetros farmacocinéticos médios da tigeciclina com esquema de doses recomendado após dose única e doses múltiplas intravenosas estão resumidos na Tabela 13.

As infusões intravenosas da tigeciclina devem durar aproximadamente 30 a 60 minutos.

**Tabela 13. Parâmetros Farmacocinéticos Médios (CV%) da tigeciclina**

	Dose Única 100 mg	Doses Múltiplas <sup>c</sup> 50 mg a cada 12h
C <sub>máx</sub> (mcg/mL) <sup>a</sup>	1,45 (22%)	0,87 (27%)
C <sub>máx</sub> (mcg/mL) <sup>b</sup>	0,90 (30%)	0,63 (15%)
AUC (mcg•h/mL)	5,19 (36%)	-
AUC <sub>0-24h</sub> (mcg•h/mL)	-	4,70 (36%)
C <sub>min</sub> (mcg/mL)	-	0,13 (59%)
t <sub>1/2</sub> (h)	27,1 (53%)	42,4 (83%)
Cl (L/h)	21,8 (40%)	23,8 (33%)
Cl <sub>r</sub> (mL/min)	38,0 (82%)	51,0 (58%)
V <sub>ss</sub> (L)	568 (43%)	639 (48%)

<sup>a</sup> Infusão de 30 minutos

<sup>b</sup> Infusão de 60 minutos

<sup>c</sup> Dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 horas

#### Absorção

A tigeciclina é administrada por via intravenosa e, portanto, tem biodisponibilidade de 100%.

#### Distribuição

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* da tigeciclina varia de aproximadamente 71% a 89% nas concentrações observadas em estudos clínicos (0,1 a 1,0 mcg/mL). Os estudos de farmacocinética em animais e humanos demonstraram que a tigeciclina se distribui rapidamente para os tecidos. Em ratos que receberam doses únicas ou múltiplas da <sup>14</sup>C-tigeciclina, a radioatividade foi bem-distribuída na maioria dos tecidos, com a maior exposição global nos ossos, na medula óssea, na tireoide, no rim, no baço e nas glândulas salivares. Em humanos, o volume de distribuição da tigeciclina no estado de equilíbrio foi em média de 500 a 700 litros (7 a 9 L/kg), indicando que a tigeciclina é amplamente distribuída do volume plasmático para os tecidos humanos.

Dois estudos avaliaram o perfil farmacocinético da tigeciclina no estado de equilíbrio em tecidos específicos ou fluidos de indivíduos saudáveis que receberam tigeciclina 100 mg seguida de 50 mg a cada 12 horas. Em um estudo em lavado broncoalveolar, a  $AUC_{0-12h}$  (134 mcg•h/mL) da tigeciclina nas células alveolares foi aproximadamente 77,5 vezes mais elevada que a observada no soro desses indivíduos e a  $AUC_{0-12h}$  (2,28 mcg•h/mL) no fluido do revestimento epitelial foi aproximadamente 32% maior que a sérica. Em um estudo em bolha cutânea, a  $AUC_{0-12h}$  (1,61 mcg•h/mL) da tigeciclina no líquido de bolha cutânea foi aproximadamente 26% menor que a  $AUC_{0-12h}$  sérica nesses indivíduos.

Em um estudo de dose única, tigeciclina 100 mg foi administrada a indivíduos antes de se submeterem a cirurgia eletiva ou procedimento médico de extração de tecido. As concentrações teciduais em 4 horas após a administração da tigeciclina foram medidas nas seguintes amostras de tecido e fluido: vesícula biliar, pulmão, cólon, líquido sinovial e ossos. A tigeciclina atingiu concentrações maiores nos tecidos do que no soro na vesícula biliar (38 vezes, n=6), pulmão (3,7 vezes, n=5) e cólon (2,3 vezes, n=6). A concentração da tigeciclina nesses tecidos após doses múltiplas ainda não foi estudada.

## **Metabolismo**

A tigeciclina não é amplamente metabolizada. Os estudos *in vitro* com a tigeciclina utilizando microsossomos hepáticos, cortes de fígado e hepatócitos de humanos resultaram apenas na formação de traços de metabólitos. Em voluntários saudáveis do sexo masculino tratados com a  $^{14}C$ -tigeciclina, a tigeciclina foi a principal substância marcada com  $^{14}C$  recuperada na urina e nas fezes, mas também estavam presentes um glicuronídeo, um metabólito N-acetil e um epímero da tigeciclina (cada um em quantidade inferior a 10% da dose administrada).

## **Eliminação**

A recuperação da radioatividade total nas fezes e na urina após a administração da  $^{14}C$ -tigeciclina indica que 59% da dose é eliminada por excreção biliar/fecal e 33%, na urina. De um modo geral, a via de eliminação primária da tigeciclina é a excreção biliar da tigeciclina inalterada. A glicuronidação e a excreção renal da tigeciclina inalterada representam vias secundárias.

A tigeciclina é um substrato da P-gp com base em um estudo *in vitro* utilizando uma linha de células que superexpressou a P-gp. A contribuição potencial do transporte mediado por P-gp para a disposição *in vivo* da tigeciclina não é conhecida.

## **Populações Especiais**

### ***Insuficiência Hepática***

Em um estudo que compara 10 pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A), 10 pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) e 5 com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) a 23 indivíduos controle saudáveis pareados por idade e peso, a disposição farmacocinética da dose única da tigeciclina não sofreu alteração nos pacientes com insuficiência hepática leve. No entanto, a depuração sistêmica da tigeciclina foi reduzida em 25% e a sua meia-vida prolongada em 23% nos pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B). Além disso, a depuração sistêmica da tigeciclina foi reduzida em 55% e sua meia-vida prolongada em 43% nos pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C).

Com base no perfil farmacocinético da tigeciclina, não há justificativa para ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Child Pugh A e B). No entanto, em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C), a dose da tigeciclina deve ser reduzida para 100 mg seguida de 25 mg a cada 12 horas. Os pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) devem ser tratados com cautela e monitorados quanto à resposta ao tratamento (Ver **Posologia - Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática**).

### ***Insuficiência renal***

Um estudo de dose única comparou seis indivíduos com insuficiência renal grave (depuração de creatinina  $Cl_{Cr} \leq 30$  mL/min), quatro pacientes com doença renal em estágio terminal tratados com a tigeciclina 2 horas antes da hemodiálise, quatro pacientes com doença renal em estágio terminal tratados com a

tigeciclina após a hemodiálise e seis indivíduos controle saudáveis. O perfil farmacocinético da tigeciclina não foi alterado em nenhum dos grupos de pacientes com insuficiência renal, e a tigeciclina não foi eliminada por hemodiálise. Não é necessário ajustar a dose da tigeciclina em pacientes com insuficiência renal ou nos submetidos a hemodiálise (Ver **Posologia - Uso em Pacientes com Insuficiência Renal**).

### **Idosos**

Não foram observadas diferenças globais na farmacocinética entre os indivíduos idosos saudáveis (n=15, idade de 65-75; n=13, idade >75) e os indivíduos mais jovens (n=18) que receberam uma dose única de 100 mg de tigeciclina. Portanto, não é necessário ajustar a dose de acordo com a idade.

### **Crianças**

A farmacocinética da tigeciclina em pacientes com menos de 18 anos ainda não foi estabelecida.

### **Sexo**

Em uma análise agrupada de 38 mulheres e 298 homens que participaram de estudos de farmacologia clínica, não houve diferença significativa na depuração média da tigeciclina ( $\pm$  DP) entre as mulheres (20,7 $\pm$ 6,5 L/h) e os homens (22,8 $\pm$ 8,7 L/h). Portanto, não é necessário ajustar a dose de acordo com o sexo.

### **Raça**

Em uma análise agrupada de 73 indivíduos asiáticos, 53 negros, 15 hispânicos, 190 brancos e 3 indivíduos classificados como de “outras raças” que participaram de estudos de farmacologia clínica, não houve diferença significativa na depuração média da tigeciclina ( $\pm$  DP) entre os asiáticos (28,8 $\pm$ 8,8 L/h), negros (23,0 $\pm$ 7,8 L/h), hispânicos (24,3 $\pm$ 6,5 L/h), brancos (22,1 $\pm$ 8,9 L/h) e de “outras raças” (25,0 $\pm$ 4,8 L/h). Portanto, não é necessário ajustar a dose de acordo com a raça.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Tygacil<sup>®</sup> é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade conhecida à tigeciclina.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Aumento na mortalidade foi observado nos estudos clínicos Fase III e Fase IV de pacientes tratados com tigeciclina versus pacientes tratados com comparador. Em uma análise conjunta de todos os 13 estudos Fase III e Fase IV que incluíram o comparador, observou-se a ocorrência de morte em 4,0% (150/3788) dos pacientes que receberam tigeciclina e 3,0% (110/3646) dos pacientes que receberam drogas comparadoras, resultando em uma diferença de risco não ajustada de 0,9% (95% CI 0,1, 1,8). Em uma análise conjunta desses estudos, baseada em um modelo de efeitos randomizados com atribuição de peso aos estudos, a diferença de risco ajustada de mortalidade entre pacientes tratados com tigeciclina e com o comparador foi de 0,6% (95% CI 0,1, 1,2). A causa desse aumento não foi estabelecida. Este aumento na mortalidade deve ser considerado quando da seleção dentre as opções de tratamento.**

Foram relatadas anafilaxia/reações anafilactoides, que podem ser potencialmente fatais, com praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo Tygacil<sup>®</sup>.

Os antibióticos da classe das glicilciclinas apresentam estrutura semelhante à das tetraciclina. Assim, Tygacil<sup>®</sup> deve ser administrado com cautela a pacientes com hipersensibilidade conhecida aos antibióticos da classe das tetraciclina.

Os resultados dos estudos com a tigeciclina em ratos demonstraram manchas nos ossos. A tigeciclina pode ser associada a manchas permanentes durante o desenvolvimento dos dentes em humanos.

A colite pseudomembranosa já foi relatada com praticamente todos os agentes antibacterianos e sua gravidade pode variar de leve a potencialmente fatal. Portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano.

Deve-se ter cautela ao considerar a monoterapia de Tygacil® em pacientes com infecções intra-abdominais complicadas (cIAI) secundárias à perfuração intestinal clinicamente aparente. Nos estudos de Fase 3 e 4 em cIAI (n=2775), 140/1382 pacientes tratados com a tigeciclina e 142/1393 pacientes tratados com o comparador apresentaram perfurações intestinais. Desses pacientes, 8/140 tratados com tigeciclina e 8/142 tratados com o comparador desenvolveram choque séptico/sepse. A relação deste resultado com o tratamento não pode ser estabelecida.

Casos isolados de disfunção hepática significativa e falência hepática têm sido reportados em pacientes tratados com tigeciclina.

Os antibióticos da classe das gliciliciclina são estruturalmente semelhantes aos da classe das tetraciclina e podem ter efeitos adversos semelhantes. Esses efeitos podem incluir: fotossensibilidade, pseudotumor cerebral, pancreatite e ação antianabólica (que resulta em ureia sanguínea (BUN) aumentada, azotemia, acidose e hiperfosfatemia).

Pancreatite aguda, que pode ser fatal, tem ocorrido (frequência: incomum) em associação ao tratamento com Tygacil® (Ver **Reações Adversas**). O diagnóstico de pancreatite aguda deve ser considerado em pacientes recebendo Tygacil® os quais desenvolveram sintomas clínicos, sinais ou anormalidades laboratoriais sugestivas de pancreatite aguda. Casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos para pancreatite têm sido reportados. Os pacientes geralmente melhoram após a descontinuação do Tygacil®. Deve-se considerar a interrupção do tratamento com Tygacil® em casos de suspeita de desenvolvimento de pancreatite.

A segurança e eficácia da tigeciclina em pacientes com pneumonia adquirida em ambiente hospitalar não foram estabelecidas. Em um estudo de pacientes com pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, os pacientes foram randomizados para receber tigeciclina (100 mg inicialmente, seguido por 50 mg a cada 12 horas) ou um comparador. Adicionalmente, os pacientes poderiam receber terapia adjuvante específica. O subgrupo de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica que receberam tigeciclina apresentaram taxas mais baixas de cura (47,9% versus 70,1% para população clinicamente avaliável) e maior mortalidade (25/131 [19,1%] versus 15/122 [12,3%]) que o comparador. Daqueles pacientes que estavam com pneumonia associada à ventilação mecânica e bacteremia no período basal, aqueles que receberam tigeciclina apresentaram mortalidade maior (9/18 [50,0%] versus 1/13 [7,7%]) que o comparador.

Como ocorre com outros antibióticos, o uso desse medicamento pode resultar em crescimento exagerado de microrganismos resistentes, incluindo fungos. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento. Se ocorrer superinfecção, medidas adequadas devem ser adotadas.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

## **Gravidez**

Tygacil® pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Os resultados dos estudos em animais indicam que a tigeciclina atravessa a placenta e é encontrada em tecidos fetais. Foram observadas com a tigeciclina diminuição do peso fetal em ratos e coelhos (associados com atrasos na ossificação) e perda de fetos em coelhos.

A tigeciclina não foi teratogênica em ratos ou coelhos. Nos estudos pré-clínicos de segurança, a tigeciclina marcada com <sup>14</sup>C atravessou a placenta e foi encontrada em tecidos fetais, incluindo estruturas ósseas fetais. A administração da tigeciclina foi associada a pequenas reduções do peso fetal e aumento da incidência de anormalidades ósseas secundárias (atrasos na ossificação óssea) em exposições de 4,7 vezes e 1,1 vez a dose diária humana com base na AUC em ratos e coelhos, respectivamente. Foi observada maior incidência de perda de fetos em exposições 1,1 vez a dose diária humana com base na AUC em coelhos, nas doses que provocam toxicidade materna mínima.

Não há estudos adequados e bem-controlados de Tygacil® em mulheres grávidas. Tygacil® deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto. O uso de Tygacil® ainda não foi avaliado durante o trabalho de parto e o parto.

### **Gravidez – categoria de risco D**

**Tygacil® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **Lactação**

Os resultados dos estudos em animais com a tigeciclina marcada com  $^{14}\text{C}$  indicam que a tigeciclina é excretada rapidamente no leite de ratas lactantes. Compatível com a biodisponibilidade oral limitada da tigeciclina, a exposição sistêmica à tigeciclina é pequena ou inexistente nos filhotes lactentes como consequência da exposição através do leite materno.

Não se sabe se esse medicamento é excretado no leite materno humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, deve-se ter cautela ao administrar Tygacil® a mulheres lactantes (Ver **Advertências**).

### **Efeitos Sobre as Atividades que Requerem Concentração e Desempenho**

Tygacil® pode causar tontura (Ver **Reações Adversas**), o que pode prejudicar a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas.

### **Abuso e Dependência**

O abuso e a dependência do medicamento ainda não foram demonstrados e são improváveis.

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

**Uso pediátrico:** A segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Portanto, não se recomenda o uso em pacientes com menos de 18 anos (Ver **Advertências**).

**Uso geriátrico:** Em uma análise conjunta de 3900 pacientes que receberam tigeciclina em estudos clínicos de Fase 3 e 4, 1026 tinham 65 anos ou mais. Desses, 419 tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças globais inesperadas na segurança entre esses indivíduos e os mais jovens. Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes idosos.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg a cada 12 horas) e a digoxina (0,5 mg seguido de 0,25 mg a cada 24 horas) foram administradas concomitantemente a indivíduos saudáveis em um estudo de interação medicamentosa. A tigeciclina diminuiu discretamente a  $C_{\text{máx}}$  da digoxina em 13%, mas não alterou a AUC nem a depuração da digoxina. Essa pequena alteração da  $C_{\text{máx}}$  não alterou os efeitos farmacodinâmicos da digoxina no estado de equilíbrio medidos pelas alterações nos intervalos de ECG. Além disso, a digoxina não alterou o perfil farmacocinético da tigeciclina. Portanto, não é necessário ajustar a dose quando a tigeciclina for administrada com a digoxina.

A administração concomitante da tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg a cada 12 horas) com a varfarina (dose única de 25 mg) a indivíduos saudáveis resultou em diminuição da depuração da R-varfarina e da S-varfarina de 40% e 23% e um aumento da AUC de 68% e 29%, respectivamente. A tigeciclina não alterou significativamente os efeitos da varfarina sobre a razão de normatização internacional (*International Normalized Ratio* - RNI) aumentada. Além disso, a varfarina não afetou o perfil farmacocinético da tigeciclina. No entanto, o tempo de protrombina ou outro teste de anticoagulação adequado deve ser monitorado caso a tigeciclina seja administrada com a varfarina.

Os estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos indicam que a tigeciclina não inibe o metabolismo mediado por qualquer uma das 6 isoenzimas do citocromo CYP450 mencionadas a seguir: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. Dessa forma, não é de se esperar que a tigeciclina altere o metabolismo dos medicamentos metabolizados por essas enzimas. Além disso, como a tigeciclina não é amplamente metabolizada, não é de se esperar também que a depuração da tigeciclina seja afetada por medicamentos que inibem ou induzem a atividade dessas isoenzimas do CYP450.

Estudos *in vitro* utilizando células Caco-2 indicam que a tigeciclina não inibe o fluxo de digoxina, sugerindo que a tigeciclina não é inibidora da glicoproteína P (P-gp). Esta informação *in vitro* é consistente com a falta de efeito da tigeciclina na eliminação da digoxina observada no estudo *in vivo* de interação medicamentosa descrito acima.

A tigeciclina é um substrato da P-gp com base em um estudo *in vitro* utilizando uma linha de células que superexpressou a P-gp. A contribuição potencial do transporte mediado por P-gp para a disposição *in vivo* da tigeciclina não é conhecida. A coadministração de inibidores da P-gp (p. ex., cetoconazol ou ciclosporina) ou indutores da P-gp (p. ex., rifampicina) poderia afetar a farmacocinética da tigeciclina.

O uso concomitante de antibióticos e contraceptivos orais pode fazer com que os contraceptivos orais sejam menos eficazes.

### **Interferência com Exames Laboratoriais e Outros Exames Diagnósticos**

Não há relato de interação do medicamento com exames laboratoriais.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Tygacil® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) antes da reconstituição. Após a reconstituição, Tygacil® deverá ser utilizado imediatamente. A solução reconstituída deve ser transferida e, depois, diluída para a infusão IV.

Esse medicamento possui prazo de validade de 18 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:** Tygacil® se apresenta como um pó, compacto, liofilizado, alaranjado que deve ser reconstituído antes de sua aplicação. A solução reconstituída deve ter a coloração amarela a alaranjada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de administração**

Infusão intravenosa.

### **Manuseio**

O pó líofilo deve ser reconstituído com 5,3 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% USP ou solução de dextrose a 5% USP para atingir a concentração de 10 mg/mL de tigeciclina. O frasco-ampola deve ser agitado delicadamente com movimentos circulares até o medicamento se dissolver. Retire 5 mL da solução reconstituída do frasco-ampola e adicione a uma bolsa para infusão IV de 100 mL. Para uma dose de 100 mg, reconstituir dois frascos-ampolas e transferir para uma bolsa IV de 100 mL. (Observação: O frasco-ampola contém um excedente de 6%. Assim, 5 mL da solução reconstituída equivale a 50 mg do medicamento). A solução reconstituída deve ter a coloração amarela a alaranjada; caso contrário, a solução deve ser desprezada. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a material particulado e alterações de cor (p. ex., cor verde ou preta) antes da administração sempre que possível. Uma vez reconstituído, Tygacil® deverá ser utilizado imediatamente.

Tygacil® pode ser administrado por via intravenosa através de um equipo exclusivo em Y. Se o mesmo equipo intravenoso for utilizado para a infusão sequencial de vários medicamentos, o equipo deve ser lavado antes e depois da infusão de Tygacil® com solução de cloreto de sódio a 0,9% USP ou solução de dextrose a 5% USP. A infusão deve ser administrada com uma solução compatível com Tygacil® e com qualquer outro(s) medicamento(s) administrado(s) por esse equipo intravenoso que seja compatível (ver item a seguir).

## Compatibilidades, incompatibilidades

As soluções intravenosas compatíveis incluem a solução de cloreto de sódio a 0,9% USP, a solução de dextrose a 5% USP e a solução de Ringer lactato USP.

Tygacil<sup>®</sup> é compatível com os seguintes medicamentos ou diluentes quando administrados simultaneamente pelo mesmo equipo intravenoso: amicacina, dobutamina, cloridrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, solução de Ringer lactato, cloridrato de lidocaína, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina/tazobactam (formulação com EDTA), cloreto de potássio, propofol, cloridrato de ranitidina, teofilina e tobramicina.

Os seguintes medicamentos **não** devem ser administrados simultaneamente pelo mesmo equipo de Tygacil<sup>®</sup>: anfotericina B, complexo lipídico de anfotericina B, diazepam, esomeprazol e omeprazol.

## Posologia

O esquema posológico recomendado para Tygacil<sup>®</sup> é dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 horas.

As infusões intravenosas (IV) de Tygacil<sup>®</sup> devem ser administradas por um período de aproximadamente 30 a 60 minutos a cada 12 horas.

A duração recomendada do tratamento com Tygacil<sup>®</sup> para infecções complicadas da pele e tecidos moles ou infecções intra-abdominais complicadas é de 5 a 14 dias. A duração recomendada do tratamento com Tygacil<sup>®</sup> para pneumonia adquirida na comunidade é de 7 a 14 dias. A duração da terapia deve ser definida com base na gravidade e no local da infecção e de acordo com o progresso clínico e bacteriológico do paciente.

### *Uso em Pacientes com Insuficiência Renal*

Não é necessário ajustar a dose de Tygacil<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência renal ou submetidos à hemodiálise (ver **Farmacocinética**).

### *Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática*

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Child Pugh A e B). Com base no perfil farmacocinético da tigeciclina em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C), a dose da tigeciclina deve ser alterada para 100 mg seguida de 25 mg a cada 12 horas. Os pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) devem ser tratados com cautela e monitorados quanto à resposta ao tratamento (ver **Farmacocinética**).

### *Uso em crianças*

A segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Portanto, não se recomenda o uso em pacientes com menos de 18 anos.

### *Uso em idosos*

Não é necessário ajustar a dose em pacientes idosos.

### *Raça e sexo*

Não é necessário ajustar a dose de acordo com a raça ou o sexo (ver **Farmacocinética**).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A frequência das reações adversas está apresentada nas seguintes categorias:

Muito Comum:  $\geq 10\%$   
Comum:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$

Incomum:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$

Rara:  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$

Muito Rara:  $< 0,01\%$

Nos pacientes que receberam Tygacil<sup>®</sup>, as seguintes reações adversas foram relatadas:

<b>Classe de Sistema Corpóreo</b>	<b>Reação Adversa</b>
<b>Desordens do sistema linfático e sanguíneo</b>	
Comum	tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado, tempo de protrombina (TP) prolongado, trombocitopenia
Incomum	razão de normatização internacional (RNI) aumentada
<b>Desordens do sistema imunológico</b>	
Frequência indeterminada	anafilaxia/reações anafilactoides
<b>Desordens do sistema nutricional e metabolismo</b>	
Comum	bilirrubinemia, ureia sanguínea aumentada (BUN), hipoproteinemia, hipoglicemia
<b>Desordens do sistema nervoso</b>	
Comum	tontura
<b>Desordens vasculares</b>	
Comum	flebite
Incomum	tromboflebite
<b>Desordens do sistema respiratório</b>	
Comum	pneumonia
<b>Desordens gastrintestinais</b>	
Muito comum	náuseas, vômitos, diarreia
Comum	anorexia, dor abdominal, dispepsia
Incomum	pancreatite aguda
<b>Desordens hepato-biliares</b>	
Comum	aspartato aminotransferase (AST) sérica elevada, alanina aminotransferase (ALT) sérica elevada*
Incomum	icterícia
Frequência indeterminada	hepatite colestática
<b>Desordens do sistema subcutâneo e pele</b>	
Comum	prurido, erupções cutâneas
Frequência indeterminada	reações cutâneas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson
<b>Desordens gerais e condições no local de administração</b>	
Comum	cefaleia, cicatrização anormal, reação no local da

Incomum administração  
inflamação no local da administração, dor no local da administração, edema no local da administração, flebite no local da administração

#### Investigações

Comum amilase sérica aumentada

\* As anormalidades de AST e ALT nos pacientes tratados com a tigeciclina foram relatadas com mais frequência no período pós-terapia que nos pacientes tratados com o medicamento comparador, que ocorreram com maior frequência durante a terapia.

Em uma análise conjunta de todos os 13 Estudos Fase III e IV que incluíram um comparador, ocorreu morte em 4,0% (150/3788) dos pacientes recebendo tigeciclina e 3,0% (110/3646) dos pacientes recebendo comparadores. Numa análise conjunta desses estudos, a diferença do risco da mortalidade foi 0,9% (95% CI 0,1, 1,8) entre pacientes tratados com tigeciclina e com comparador. Em uma análise conjunta desses estudos, baseada em um modelo de efeitos randomizados com atribuição de peso aos estudos, a diferença de risco ajustada de mortalidade entre pacientes tratados com tigeciclina e o comparador foi de 0,6% (95% CI 0,1, 1,2).

Nenhuma diferença significativa foi observada entre os tratamentos por tipo de infecção (veja tabela 14). A causa do desequilíbrio não foi estabelecida. Geralmente as mortes foram resultados da piora da infecção, complicações de infecção ou co-morbidades subjacentes.

**Tabela 14. Pacientes com Ocorrência de Morte por Tipo de Infecção**

	tigeciclina		Comparador		Diferença de Risco*
Tipo de Infecção	n/N	%	n/N	%	% (95% CI)
cIPPM	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5, 1,9)
cIAI	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0,8 (-0,4, 2,1)
PAC	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3, 2,7)
PN	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,6, 6,4)
Não-VAP <sup>a</sup>	41/336	12,2	42/345	12,2	0,0 (-5,1, 5,2)
VAP <sup>a</sup>	25/131	19,1	15/122	12,3	6,8 (-2,9, 16,2)
RP	11/128	8,6	2/43	4,7	3,9 (-9,1, 11,6)
DFI	7/553	1,3	3/508	0,6	0,7 (-0,8, 2,2)
<b>Global Não Ajustado</b>	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,9 (0,1, 1,8)
<b>Global Ajustado</b>	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,6 (0,1, 1,2)**

PAC = Pneumonia adquirida na comunidade. cIAI = Infecções intra-abdominais complicadas; cIPPM = Infecções complicadas de pele e estruturas; PN = Pneumonia nosocomial; VAP = Pneumonia associada à ventilação; RP = Patógenos Resistentes; DFI = infecções do pé diabético.

\* Diferença entre a porcentagem de pacientes que morreram nos grupos de tigeciclina e do comparador. O CI de 95% foi calculado usando o Método de Pontuação de Wilson com correção contínua.

\*\* Estimativa da diferença de risco Global Ajustado (efeitos randomizados com atribuição de peso aos estudos) e 95% CI.

<sup>a</sup> Estes são sub-grupos da população PN.

Nota: Os estudos incluem 300, 305 e 900 (cIPPM), 301, 306, 315, 316, 400 (cIAI), 308 e 313 (PAC), 311 (PN), 307 [Estudo de Patógenos resistentes gram-positivos em pacientes com MRSA ou *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE)], e 319 (DFI com ou sem osteomielite).

Os eventos adversos mais comuns decorrentes do tratamento relacionados ao medicamento nos pacientes tratados com a tigeciclina foram náusea, 29,9% (19,3% leve; 9,2% moderada; 1,4% grave) e vômitos, 19,9% (12,1% leve; 6,8% moderado; 1,1% grave). No geral, náuseas ou vômitos ocorreram no início do tratamento (Dias 1-2).

A descontinuação da tigeciclina foi mais frequentemente associada à náusea (1,6%) e vômito (1,3%).

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **10. SUPERDOSE**

Não estão disponíveis informações específicas sobre o tratamento da superdosagem de Tygacil®. A administração intravenosa da tigeciclina na dose única de 300 mg em infusão de 60 minutos em voluntários saudáveis resultou em aumento da incidência de náusea e vômito. Nos estudos de toxicidade de dose única IV conduzidos com a tigeciclina em camundongos, a dose letal (DL<sub>50</sub>) mediana estimada foi de 124 mg/kg em machos e 98 mg/kg em fêmeas. Em ratos, a DL<sub>50</sub> estimada foi de 106 mg/kg em ambos os sexos. A tigeciclina não é eliminada em quantidades significativas por hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### III) DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.2110.0263

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura - CRF-SP nº 9258

**Registrado por:**

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rua Alexandre Dumas, 1.860  
CEP 04717-904 – São Paulo – SP  
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

**Fabricado e Embalado (Embalagem Primária) por:**

Patheon Italia S.p.A.  
Monza – Itália

**Embalado (Embalagem Secundária) por:**

Wyeth Lederle S.r.l.  
Catania – Itália

OU

**Fabricado e Embalado por:**

Wyeth Lederle S.r.l.  
Catania – Itália

**Importado por:**

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rodovia Castelo Branco, km 32,5  
CEP 06696-270 – Itapevi – SP  
CNPJ nº 61.072.393/0039-06



A Wyeth é uma empresa do Grupo



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**Wyeth®**

TGCPOI\_13



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/09/2014		10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	/08/2014		10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT 10 FA VD INC
11/07/2014	0551840147	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2014	0551840147	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</li> <li>INDICAÇÕES</li> <li>RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> </ul>	VP/VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT 10 FA VD INC
12/03/2014	0178389141	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	0178389141	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>COMPOSIÇÃO</li> <li>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li> </ul>	VP/VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT 10 FA VD INC



							<ul style="list-style-type: none"><li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li><li>• REAÇÕES ADVERSAS</li><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--