

0229/CNFV/DNFD
Panamá, 26 de febrero de 2014

Para: **Profesionales sanitarios**


De: **MAGÍSTRA KARIMA T. DE AYALA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas
Encargada

NOTA INFORMATIVA

AUMENTO DEL RIESGO DE MUERTE CON ANTIBIOTICO TIGECICLINA Y APROBACIÓN DE NUEVO RECUADRO CON ADVERTENCIA DE ACUERDO CON LA ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS DE LOS ESTADOS UNIDOS (FDA)

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

TIGECICLINA

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) advirtió que un análisis adicional muestra un aumento en el riesgo de muerte cuando tigeciclina intravenoso se utiliza para usos aprobados por la FDA como también para usos no aprobados.

INDICACIONES Y USO

Es un fármaco antibacteriano de la clase tetraciclina indicada para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos designados en las condiciones que se indican a continuación para pacientes de 18 años de edad y mayores:

❖ Infecciones complicadas de la piel y estructura de la piel

Infecciones complicadas de piel y estructura de la piel causada por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (cepas susceptibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina y resistentes aislados), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* grp. (Incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Bacteroides fragilis*.

❖ Infecciones intra-abdominales complicadas

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

❖ Neumonía de la comunidad bacteriana

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

Tigeciclina no está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o asociada a la ventilación. En un ensayo clínico comparativo, se informó una mayor mortalidad y disminución de la eficacia en los pacientes tratados con tigeciclina.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de tigeciclina y otros fármacos antibacterianos, tigeciclina sólo debe usarse para tratar o prevenir las infecciones que se ha comprobado o se sospecha fuertemente que es causada por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad están disponibles, deben ser considerados en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En la ausencia de estos datos, los patrones de la epidemiología y la susceptibilidad locales pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Muestras apropiadas para el examen bacteriológico deben obtenerse con el fin de aislar e identificar los microorganismos causales para determinar su susceptibilidad a la tigeciclina. Tigeciclina puede iniciarse como monoterapia empírica antes de conocer los resultados de estas pruebas.

Limitaciones de Uso

Tigeciclina no está indicado para el tratamiento de la infección del pie diabético o neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Mecanismo de acción

La tigeciclina, una glicilciclina, inhibe la traducción de la proteína en bacterias mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S, bloqueando la entrada de moléculas de ARNt amino-acilo en el sitio A del ribosoma. Esto evita que la incorporación de residuos de aminoácidos en la elongación de las cadenas peptídicas.

En general, la tigeciclina se considera un agente bacteriostático, sin embargo, ha demostrado actividad bactericida contra las cepas aisladas de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Tigeciclina ha demostrado ser activo contra la mayoría de las siguientes bacterias, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas

Bacterias gram-positivas facultativas

Enterococcus faecalis (cepas vancomicina susceptible)
Staphylococcus aureus (cepas susceptibles a la metilicina y resistente)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus grp anginosus. (Incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*)
Streptococcus pneumoniae (cepas sensibles a la penicilina)
Streptococcus pyogenes

Bacterias gram-negativas facultativas

Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae (aislamientos negativos beta-lactamasa)
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Legionella pneumophila

Bacterias anaerobias

Bacteroides fragilis
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides uniformis
Bacteroides vulgatus
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus micros

Grupo Farmacoterapéutico

Tigeciclina es un derivado de la tetraciclina (una glicilciclina) para infusión intravenosa.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

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

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

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

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

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

Resumen del perfil de seguridad

El número total de pacientes tratados con tigeciclina en ensayos clínicos de fase 3 fue de 1.415. Se notificaron reacciones adversas en aproximadamente el 41% de los pacientes tratados con tigeciclina.

El tratamiento se suspendió en un 5% de los pacientes debido a la aparición de reacciones adversas.

Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron una vez iniciado el tratamiento y relacionadas con el fármaco fueron náuseas (20%) y vómitos (14%). Dichas reacciones fueron reversibles, sucedieron de forma temprana (entre los días 1-2 del tratamiento), y fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Las reacciones adversas identificadas con Tigeciclina y procedentes de experiencias postcomercialización, derivan de notificaciones espontáneas para las que la frecuencia no se puede estimar, por lo que se clasifican como frecuencia no conocida.

FDA (Food and Drug Administration)

Anuncio de seguridad

La FDA aprobó un nuevo Recuadro con advertencia sobre el riesgo de muerte cuando tigeciclina intravenoso es utilizado para usos aprobados por FDA como en los no aprobados, el mismo se debe agregar a la etiqueta del medicamento, y se actualizaron las secciones de Advertencias, precauciones y reacciones adversa. Estos cambios en la etiqueta de Tigeciclina se basan en un análisis adicional que se realizó de usos aprobados por la FDA tras emitir un Comunicado sobre la seguridad del medicamento en septiembre del 2010 acerca de este problema de seguridad.

Los profesionales de la salud deben reservar el uso de tigeciclina en circunstancias donde otras opciones terapéuticas no son adecuadas. Tigeciclina cuenta con aprobación de la FDA para el tratamiento de infecciones de la piel y estructura de la piel con complicaciones (cSSSI por sus siglas en inglés), infecciones intra-abdominales con complicaciones (cIAI por sus siglas en inglés) y pulmonía bacteriana adquirida en la comunidad (CABP por sus siglas en inglés). No se indica tigeciclina para el tratamiento de las infecciones de pie en diabéticos o para la pulmonía adquirida en el hospital o asociada al respirador. Los pacientes y sus cuidadores deben dirigir cualquier pregunta o inquietud sobre tigeciclina a sus profesionales de la salud.

En el comunicado del 2010, la FDA le informa al público que un análisis combinado o metaanálisis de 13 pruebas clínicas de fase 3 y fase 4 mostró un mayor riesgo de muerte en pacientes que recibieron tigeciclina en comparación con otros antibióticos: 4,0% (150/3788) en comparación con 3,0% (110/3646) respectivamente. La diferencia ajustada del riesgo de muerte fue de 0,6% con el correspondiente intervalo de confianza del 95% (0,1%, 1,2%). El riesgo aumentó más en pacientes tratados con tigeciclina para pulmonía asociada al respirador, uso para el cual la FDA no ha aprobado el medicamento.

Desde la emisión del Comunicado del 2010, la FDA analizó datos de 10 pruebas clínicas realizadas solo para usos aprobados por la FDA (cSSSI, cIAI, CABP), incluyendo pruebas realizadas después de la aprobación del medicamento. Este análisis indicó que existía un riesgo mayor de muerte entre los pacientes que recibieron tigeciclina en comparación con otros antibióticos: 2,5% (66/2640) en comparación con 1,8% (48/2628), respectivamente. La diferencia ajustada del riesgo de muerte fue de 0,6%, con el correspondiente intervalo de confianza del 95% (0,0%, 1,2%). En general, las muertes fueron resultado del empeoramiento de las infecciones, complicaciones de la infección u otras afecciones médicas subyacentes.

Todas las causas de mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con tigeciclina de comparadores en un meta-análisis de ensayos clínicos. La causa de esta diferencia de riesgo de mortalidad del 0,6% (IC 0,1, 1,2 95%) no se ha establecido.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentra registrado un producto con el principio activo **Tigeciclina: Tygacil 50 mg/vial Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Infusión I.V.**, con Registro Sanitario **No.68494**.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección de Farmacia y Drogas de Panamá recomienda:

- A los profesionales de la salud, reservar el uso de tigeciclina en circunstancias donde otras opciones terapéuticas no son adecuadas.
- A los profesionales de la salud, no prescribir tigeciclina para el tratamiento de las infecciones de pie en diabéticos o para la pulmonía adquirida en el hospital o asociada al respirador.
- A los pacientes cualquier consulta sobre el producto preguntar a su médico.
- A los profesionales de la salud y a los pacientes se les anima a reportar eventos adversos o efectos secundarios relacionados con el uso de estos medicamentos.
- El Uso Racional de los Antibióticos es una herramienta para controlar la resistencia antimicrobiana. A los pacientes y dueños de farmacia, cumplir con las instrucciones para la dispensación de antibióticos, la cual sólo es permitida si se presenta una receta emitida por un médico idóneo en nuestro país.

Le agradecemos su apoyo al Sistema Nacional de Farmacovigilancia y esperando continúe notificando sus sospechas y así contribuya a que en nuestro mercado nacional se comercialicen medicamentos más seguros, eficaces y de calidad.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud, les agradece las notificaciones de los problemas relacionados con los medicamentos, al Teléfono: 512-9404, correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa, enviando los formularios de reporte.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes bibliográficas:

- (1) Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm370389.htm>
- (2) Food and DRUG Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021821s026s031lbl.pdf
- (3) Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea] <http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000644/WC500044508.pdf

MFD-----última línea-----

"Cambio en la salud, un compromiso de todos"

APARTADO POSTAL 2048, PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Fax: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa