



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-68923902-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-68923902-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TIZOXIM / TIGECICLINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE / TIGECICLINA 50 mg; aprobada por Certificado N° 56071.

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 modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TIZOXIM / TIGECICLINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE / TIGECICLINA 50 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-05719448-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-05719294-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-05718616-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56071, 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-2019-68923902-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.08 19:27:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.08 19:27:56 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

TIZOXIM®
TIGECICLINA 50 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

| | |
|--|---------------------|
| Tigeciclina | 50,0 mg |
| Lactosa monohidrato | 100,0 mg |
| Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio | c.s.p. ajuste de pH |

Vía de administración:

Infusión intravenosa.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

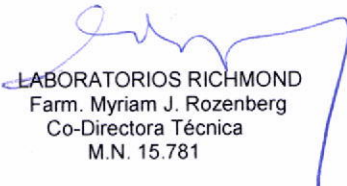
Conservación:

Conservación del polvo liofilizado: Almacenar desde 15 a 30 °C. No congelar.

Conservación del reconstituido: Tizoxim® puede conservarse a temperatura ambiente hasta por 24 horas (hasta 6 horas en el vial y el tiempo restante en la bolsa intravenosa). Alternativamente, Tizoxim® mezclado con inyección de cloruro de sodio al 0,9% o inyección de dextrosa al 5% puede almacenarse en la heladera de 2 a 8 ° C hasta 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida en la bolsa de infusión.

Presentación:

Envases conteniendo 10 frascos ampolla.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



TIZOXIM®

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N° 56.071

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
Laboratorios M.R. Pharma S.A.

Acondicionado en:

Andreani Logística S.A.
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios M.R. Pharma S.A.
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Fecha de la última revisión:/...../.....

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68923902 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 11:01:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 11:02:13 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

TIZOXIM®
TIGECICLINA 50 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

| | |
|--|---------------------|
| Tigeciclina | 50,0 mg |
| Lactosa monohidrato | 100,0 mg |
| Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio | c.s.p. ajuste de pH |

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Infusión intravenosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

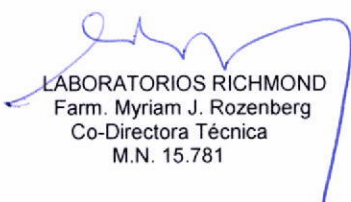
Antiinfeccioso de uso sistémico. Antibacterianos: Tetraciclinas.

Código ATC: J01AA12.


INDICACIONES

Infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel

Tizoxim® está indicado en pacientes mayores de 18 años de edad para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y la estructura cutánea causadas por islotes sensibles a *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (islotes sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (islotes resistentes a la meticilina y resistentes a la meticilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* grp. (incluso *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Bacteroides fragilis*.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

Infecciones intraabdominales complicadas

Tizoxim® está indicado en pacientes mayores de 18 años para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas causadas por aislados sensibles a *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (islotes sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (susceptible a meticilina y aislados resistentes), *Streptococcus anginosus* grp. (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* y *Peptostreptococcus micros*.

Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad

Tizoxim® está indicado en pacientes mayores de 18 años de edad para el tratamiento de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad causada por islotes sensibles a *Streptococcus pneumoniae* (islotes sensibles a la penicilina), incluidos los casos de bacteriemia concurrente, *Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila*.

Limitaciones de uso

Tizoxim® no está indicado para el tratamiento de infecciones del pie diabético.
Tizoxim® no está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o asociada a ventilación mecánica.

Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la efectividad de tigeciclina y otros medicamentos antibacterianos, se debe usar tigeciclina solo para tratar infecciones que se ha demostrado o se sospecha que son causadas por bacterias susceptibles.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Tigeciclina.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

TIZOXIM®

alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

Una vez obtenido el cultivo y la información de sensibilidad, los mismos deben tenerse en cuenta al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología y los patrones de sensibilidad locales pueden contribuir a la selección de la terapia.

Deben obtenerse muestras apropiadas para el examen bacteriológico para aislar e identificar los organismos causantes y determinar su susceptibilidad a la tigeciclina.

Se puede iniciar la monoterapia con tigeciclina antes de que se conozcan los resultados de estas pruebas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

La tigeciclina es un antibacteriano de la clase de la tetraciclina. La tigeciclina inhibe la traducción de proteínas en bacterias al unirse a la subunidad ribosomal 30S y al bloquear la entrada de moléculas de ARNt de aminoacilo en el sitio A del ribosoma. Esto evita la incorporación de residuos de aminoácidos en las cadenas peptídicas alargadas. En general, la tigeciclina se considera bacteriostática; sin embargo, la tigeciclina ha demostrado actividad bactericida contra islotes de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Resistencia

Hasta la fecha no se ha observado resistencia cruzada entre la tigeciclina y otros antibacterianos. La tigeciclina se ve menos afectada por los dos mecanismos principales de resistencia a tetraciclinas, la protección ribosomal y el flujo de



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



TIZOXIM®

salida. Además, la tigeciclina no se ve afectada por mecanismos de resistencia como las betalactamasas (incluidas las betalactamasas de espectro extendido), las modificaciones del sitio del objetivo, las bombas de salida de macrólidos o los cambios del objetivo de las enzimas (por ejemplo, la girasa/topoisomerasas). Sin embargo, algunos aislados que producen betalactamasas de espectro extendido pueden conferir resistencia a la tigeciclina a través de otros mecanismos de resistencia. La resistencia a la tigeciclina en algunas bacterias (por ejemplo, *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex*) se asocia con bombas de eflujo multirresistentes (MDR).

Interacción con otros antimicrobianos

Los estudios *in vitro* no han demostrado antagonismo entre la tigeciclina y otros antibacterianos de uso común.

Actividad antimicrobiana

Se ha demostrado que la tigeciclina está activa contra la mayoría de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* y en infecciones clínicas.

Bacterias gram-positivas

Enterococcus faecalis (islotes sensibles a la vancomicina)

Staphylococcus aureus (islotes susceptibles y resistentes a la meticilina)

Streptococcus agalactiae

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

Streptococcus pneumoniae (islotes sensibles a la penicilina)

Streptococcus pyogenes

Bacterias Gram-negativas

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Legionella pneumophila

Bacterias anaeróbicas

Bacteroides fragilis

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides uniformis

Bacteroides vulgatus


LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus micros

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90% de las siguientes bacterias exhiben una concentración inhibitoria mínima (CIM) *in vitro* menor o igual al punto de ruptura susceptible para la tigeciclina frente a aislados de un género similar o grupo de organismos. Sin embargo, la eficacia de la tigeciclina en el tratamiento de las infecciones clínicas causadas por estas bacterias no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias gram-positivas


Enterococcus avium
Enterococcus casseliflavus
Enterococcus faecalis (islotes resistentes a vancomicina)
Enterococcus faecium (islotes sensibles y resistentes a la vancomicina)
Enterococcus gallinarum
Listeria monocytogenes
Staphylococcus epidermidis (islotes susceptibles y resistentes a la metilina)
Staphylococcus haemolyticus

Bacterias Gram-negativas


*Acinetobacter baumannii**
Aeromonas hydrophila
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Haemophilus influenzae (resistente a la ampicilina)
Haemophilus para influenzae
Pasteurella multocida
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Bacteria anaeróbicas

Bacteroides distasonis
Bacteroides ovatus
Peptostreptococcus spp.
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

Otras bacterias

Mycobacterium abscessus

Mycobacterium fortuitum

Se han notificado casos de desarrollo de resistencia a la tigeciclina en infecciones por *Acinetobacter* durante el tratamiento estándar. Tal resistencia parece ser atribuible a un mecanismo de bomba de flujo de salida de bombas de eflujo multirresistentes. Si bien el monitoreo de la recaída de la infección es importante para todos los pacientes infectados, se sugiere un monitoreo más frecuente en este caso. Si se sospecha una recaída, deben obtenerse muestras de sangre y otras muestras y cultivarse para detectar la presencia de bacterias. Todos los islotes bacterianos deben identificarse y analizarse para determinar su susceptibilidad a la tigeciclina y otros antimicrobianos apropiados.

Electrofisiología cardíaca

Según la bibliografía, se realizó un estudio para determinar el efecto del tratamiento con tigeciclina sobre el intervalo QTc. No se detectó ningún efecto significativo de una dosis intravenosa única de tigeciclina 50 mg o 200 mg sobre el intervalo QTc


PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La unión a la proteína plasmática *in vitro* de la tigeciclina varía de aproximadamente 71% a 89% a las concentraciones observadas en estudios clínicos (0,1 a 1,0 mcg/mL). El volumen de distribución de tigeciclina en estado estacionario promedió 500 a 700 L (7 a 9 L/kg), lo que indica que la tigeciclina está ampliamente distribuida más allá del volumen plasmático y en los tejidos.

Después de la administración de 100 mg de tigeciclina seguida de 50 mg cada 12 horas a voluntarios sanos, la tigeciclina AUC_{0-12h} (134 mcg.h/mL) en células alveolares fue aproximadamente 78 veces más alto que el AUC_{0-12h} en el suero, y el AUC_{0-12h} (2,28 mcg.h/mL) en el líquido de revestimiento epitelial fue aproximadamente 32% más alto que el AUC_{0-12h} en el suero. El AUC_{0-12h} (1,61 mcg.h/mL) de tigeciclina en el líquido de la ampolla de la piel fue aproximadamente un 26% más bajo que el AUC_{0-12h} en el suero de 10 sujetos sanos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

En un estudio de dosis única, se administró tigeciclina 100 mg a los sujetos antes de someterse a una cirugía electiva o un procedimiento médico para la extracción de tejido. Las concentraciones a las 4 horas después de la administración de tigeciclina fueron mayores en la vesícula biliar (38 veces, n = 6), pulmón (3,7 veces, n = 5) y colon (2,3 veces, n = 6), y menores en el líquido sinovial (0,58 veces, n = 5), y hueso (0,35 veces, n = 6) en relación con el suero. La concentración de tigeciclina en estos tejidos después de dosis múltiples no se ha estudiado.

Eliminación

Metabolismo: La tigeciclina no se metaboliza ampliamente. La tigeciclina se recupera en heces y orina, junto con una proporción de glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de tigeciclina.

La tigeciclina es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp). Se desconoce la posible contribución del transporte mediado por P-gp a la disposición *in vivo* de tigeciclina.

Excreción: La tigeciclina se excreta en heces y orina. La mayor parte se excreta por vía biliar/fecal, y en menor proporción en la orina, sin cambios.


La principal vía de eliminación es mediante excreción biliar de la tigeciclina inalterada y sus metabolitos. La glucuronidación y la excreción renal de la tigeciclina sin cambios son rutas secundarias.

POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia hepática

La disposición farmacocinética de dosis única de tigeciclina no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática leve. Sin embargo, la eliminación sistémica de tigeciclina se redujo en un 25% y la vida media de la tigeciclina se prolongó en un 23% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). El aclaramiento sistémico de tigeciclina se redujo en un 55% y la vida media de tigeciclina se prolongó en un 43% en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

El ajuste de la dosis es necesario en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

TIZOXIM®

Insuficiencia renal

El perfil farmacocinético de tigeciclina no se alteró significativamente en pacientes con insuficiencia renal (enfermedad renal terminal, insuficiencia renal grave). No fue necesaria la eliminación de la tigeciclina mediante hemodiálisis.

No es necesario ajustar la dosis de tigeciclina en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Ancianos

No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética entre los sujetos ancianos sanos y los sujetos más jóvenes que recibieron una dosis única de tigeciclina de 100 mg.

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Pacientes pediátricos

Tizoxim® no se recomienda para su uso en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de tigeciclina en pacientes pediátricos menores de 18 años, debido al riesgo de mortalidad observado en pacientes adultos.

Género

No hubo diferencias significativas en el aclaramiento de tigeciclina promedio entre mujeres y hombres.

No es necesario un ajuste de dosis basado en el género.

Raza

No hubo diferencias significativas en el aclaramiento de tigeciclina promedio a causa de la raza. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en función de la raza.

ESTUDIOS DE INTERACCIÓN DE DROGAS

Digoxina

Según la bibliografía, se llevó a cabo un estudio de interacción farmacológica en el que se administraron conjuntamente tigeciclina (100 mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0,5 mg seguidos de 0,25 mg, por vía oral, cada 24 horas) a sujetos sanos. La tigeciclina redujo ligeramente la $C_{m\acute{a}x}$ de la digoxina en un 13%, pero no afectó el AUC ni el aclaramiento de la digoxina. Este pequeño cambio en la $C_{m\acute{a}x}$ no afectó los efectos farmacodinámicos de digoxina en el estado de equilibrio, medidos por los cambios en los intervalos de ECG. Además, la digoxina no afectó el perfil farmacocinético de la tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



TIZOXIM®

ajustar la dosis de ninguno de los fármacos cuando se administra tigeclina con digoxina.

Warfarina

La administración concomitante de tigeclina (100 mg seguido de 50 mg cada 12 horas) y warfarina (25 mg en dosis única) a sujetos sanos produjo una disminución del aclaramiento de R-warfarina y S-warfarina en un 40% y 23%, un aumento en $C_{m\acute{a}x}$ en 38% y 43% y un aumento en AUC en 68% y 29%, respectivamente. La tigeclina no alteró significativamente los efectos de la warfarina en el Ratio Internacional Normalizado. Además, la warfarina no afectó el perfil farmacocinético de la tigeclina. Sin embargo, en el caso de que la tigeclina se administre junto con warfarina deben ser monitoreados el tiempo de protrombina u otra prueba de anticoagulación relevante.

Estudios *in vitro* indican que La tigeclina no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las siguientes 6 isoformas del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Por lo tanto, no se espera que tigeclina altere el metabolismo de los fármacos metabolizados por estas enzimas. Además, debido a que la tigeclina no se metaboliza ampliamente, no se espera que la eliminación de la tigeclina se vea afectada por fármacos que inhiban o induzcan la actividad de estas isoformas del CYP450.

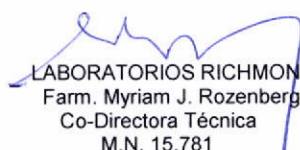
Estudios *in vitro* que utilizan células Caco-2 indican que la tigeclina no inhibe el flujo de digoxina, lo que sugiere que la tigeclina no es un inhibidor de la P-glicoproteína (P-gp). Esta información *in vitro* es consistente con la falta de efecto de la tigeclina en el aclaramiento de digoxina observado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

La tigeclina es un sustrato de P-gp basado en un estudio *in vitro* que utiliza una línea celular que sobreexpresa P-gp. Se desconoce la posible contribución del transporte mediado por P-gp en la disposición *in vivo* de tigeclina. La administración conjunta de inhibidores de P-gp (p. Ej., ketoconazol o ciclosporina) o inductores de P-gp (p. Ej., Rifampicina) podría afectar la farmacocinética de la tigeclina.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para adultos

El régimen de dosificación recomendado para tigeclina es una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas. Las infusiones intravenosas de


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

TIZOXIM®

tigeciclina deben administrarse durante aproximadamente 30 a 60 minutos cada 12 horas.

La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel o para infecciones intraabdominales complicadas es de 5 a 14 días. La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad es de 7 a 14 días. La duración de la terapia debe basarse en la gravedad y el sitio de la infección, el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

POSOLOGÍA EN POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia hepática

No se justifica un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A y Child Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis inicial de tigeciclina debe ser de 100 mg, seguida de una dosis de mantenimiento reducida de 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) deben tratarse con precaución y controlarse para determinar la respuesta al tratamiento.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de los regímenes de dosificación pediátrica propuestos no se han evaluado debido al aumento observado en la mortalidad asociada con tigeciclina en pacientes adultos.

No hay datos para proporcionar recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.


MODO DE EMPLEO

Método de preparación y administración

Cada vial de Tizoxim® debe reconstituirse con 5,3 mL de inyección de cloruro de sodio al 0,9%, inyección de dextrosa al 5% o inyección de Ringer lactato para lograr una concentración de 10 mg/mL de Tizoxim®. El vial debe agitarse suavemente hasta que el medicamento se disuelva. A continuación, retire 5 mL de la solución reconstituida del vial y añádalo a una bolsa intravenosa de 100 mL para infusión (para una dosis de 100 mg, reconstituya dos viales; para una dosis



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



TIZOXIM®

de 50 mg, reconstituya un vial). La concentración máxima en la bolsa para infusión intravenosa debe ser 1 mg/mL. La solución reconstituida debe ser de color amarillo o naranja; Si no, la solución debe ser descartada. Los productos de medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración (por ejemplo, verde o negro) antes de la administración. Tizoxim® puede administrarse por vía intravenosa a través de una vía específica o de un vía en Y. Si se utiliza la misma línea intravenosa para la infusión secuencial de varios medicamentos, la línea se debe lavar antes y después de la infusión de Tizoxim® con inyección de cloruro de sodio al 0,9%, inyección de dextrosa al 5% o inyección de Ringer lactato. La inyección debe hacerse con una solución de infusión compatible con Tizoxim® y con cualquier otro medicamento administrado a través de esta línea común.

Conservación del reconstituido

Una vez preparado, Tizoxim® puede conservarse a temperatura ambiente hasta por 24 horas (hasta 6 horas en el vial y el tiempo restante en la bolsa intravenosa). Alternativamente, Tizoxim® mezclado con inyección de cloruro de sodio al 0,9% o inyección de dextrosa al 5% puede almacenarse en la heladera de 2 a 8 ° C hasta 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida en la bolsa de infusión.


Compatibilidades de drogas


Las soluciones intravenosas compatibles incluyen una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, inyección de dextrosa al 5%, y la inyección de Ringer lactato.

Cuando se administra a través de una vía en Y, la tigeciclina es compatible con los siguientes medicamentos o diluyentes cuando se usa con una inyección de cloruro de sodio al 0,9% o inyección de dextrosa al 5%: amikacina, dobutamina, dopamina HCl, gentamicina, haloperidol, Ringer lactato, lidocaína HCl, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina/tazobactam (formulación de EDTA), cloruro de potasio, propofol, ranitidina HCl, teofilina y tobramicina.

Incompatibilidades de drogas

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


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

CONTRAINDICACIONES

La tigeciclina está contraindicada para su uso en pacientes con hipersensibilidad conocida a la tigeciclina. Se informaron casos de reacciones anafilácticas con el uso de tigeciclina.

ADVERTENCIAS

MORTALIDAD POR TODA CAUSA

Según la bibliografía, se ha observado un aumento en la mortalidad por todas las causas en ensayos clínicos en pacientes tratados con tigeciclina versus comparador.

La tigeciclina debe reservarse para su uso en situaciones en las que los tratamientos alternativos no son adecuados.

Mortalidad por todas las causas

Se ha observado un aumento en la mortalidad por todas las causas en ensayos en pacientes tratados con tigeciclina versus pacientes tratados con comparador. Se produjo la muerte en el 4,0% de los pacientes que recibieron tigeciclina y el 3,0% de los pacientes que recibieron medicamentos comparadores. La diferencia de riesgo ajustada de la mortalidad por todas las causas fue del 0,6% entre los pacientes tratados con tigeciclina y los comparadores.

Un análisis de la mortalidad en todos los ensayos realizados para las indicaciones aprobadas, incluidos los ensayos posteriores a la comercialización, mostró una tasa de mortalidad del 2,5% para la tigeciclina y del 1,8% para el comparador, respectivamente. La diferencia de riesgo ajustada para la mortalidad estratificada por el peso del ensayo fue del 0,6%.

La causa de esta diferencia de mortalidad no ha sido establecida. En general, las muertes fueron el resultado del empeoramiento de la infección, las complicaciones de la infección o las comorbilidades subyacentes.

La tigeciclina debe reservarse para su uso en situaciones en las que los tratamientos alternativos no son adecuados.

Desequilibrio de la mortalidad y menores tasas de curación en neumonía adquirida en el hospital

Según la bibliografía, un ensayo en pacientes con neumonía adquirida, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica, no demostró la eficacia de tigeciclina.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



TIZOXIM®

En este ensayo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tigeciclina o un comparador. El subgrupo de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica que recibió tigeciclina tuvo tasas de curación más bajas (47,9% versus 70,1% para la población clínicamente evaluable).

Se observó mayor mortalidad en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica que recibieron tigeciclina 19,1% versus 12,3% en pacientes tratados con comparador. Se observó una mortalidad particularmente alta entre los pacientes tratados con tigeciclina con neumonía asociada a ventilación mecánica y bacteriemia al inicio del estudio (50,0% versus 7,7% en pacientes tratados con comparador).

Reacción anafiláctica

Se han notificado reacción anafiláctica que puede ser potencialmente mortal con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo tigeciclina. La tigeciclina es estructuralmente similar a los antibióticos de la clase tetraciclina y debe evitarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de clase tetraciclina.

Efectos adversos hepáticos


Se han observado aumentos en la concentración total de bilirrubina, el tiempo de protrombina y las transaminasas en pacientes tratados con tigeciclina. Se han notificado casos aislados de disfunción hepática significativa y fallo hepático en pacientes tratados con tigeciclina. Algunos de estos pacientes estaban recibiendo múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes que desarrollan pruebas anormales de la función hepática durante la terapia con tigeciclina deben ser monitoreados para detectar signos de empeoramiento de la función hepática y evaluados para determinar el riesgo/beneficio de continuar con la terapia con tigeciclina. La disfunción hepática puede ocurrir después de que el medicamento haya sido discontinuado.

Pancreatitis

Se ha producido en asociación al tratamiento con tigeciclina pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales. El diagnóstico de pancreatitis aguda debe considerarse en pacientes que toman tigeciclina y que desarrollan síntomas clínicos, signos o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. Se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos para pancreatitis.

Los pacientes suelen mejorar después de la interrupción de la tigeciclina.

Se debe considerar el cese del tratamiento con tigeciclina en los casos en que se sospeche el desarrollo de pancreatitis.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

Decoloración de los dientes

El uso de tige ciclina durante el desarrollo dental (la última mitad del embarazo, la infancia y la niñez hasta la edad de 8 años) puede causar una decoloración permanente de los dientes (amarillo grisáceo-marrón).

La tige ciclina no debe usarse durante el desarrollo dental a menos que otras drogas no sean efectivas o estén contraindicadas.

Datos en animales

Los resultados de los estudios en ratas con tige ciclina han mostrado decoloración ósea.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo tige ciclina, que puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y provoca el crecimiento excesivo de *C. difficile*.

La bacteria *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Las cepas productoras de hipertoxina de *C. difficile* causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha informado que la diarrea asociada a *Clostridium difficile* ocurre por más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Ante sospecha o confirmación de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, es posible que deba suspenderse el uso de antibióticos no dirigidos contra *C. difficile*. Deben instituirse según esté clínicamente indicado el manejo apropiado de líquidos y electrolitos, el consumo de suplementos de proteínas, el tratamiento con antibióticos de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica.

Sepsis/Shock Séptico en pacientes con perforación intestinal

Se debe evitar la monoterapia con tige ciclina en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas secundarias a una perforación intestinal clínicamente evidente.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

Efectos adversos de la clase tetraciclina

La tigeciclina es estructuralmente similar a los medicamentos antibacterianos de la clase tetraciclina y puede tener efectos adversos similares. Tales efectos pueden incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebral y acción anti-anabólica (que ha conducido a un aumento de BUN, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia).

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos

Es poco probable que la prescripción de tigeciclina en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechosa, proporcione beneficios al paciente. Pudiendo resultar en un aumento del riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

PRECAUCIONES

- Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.
- No se automedique ni ofrezca antibióticos a otras personas.
- Cumpla el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma y tiempo de tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamiento salvo que se lo indique el profesional.
- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.
- Lávese frecuentemente las manos con agua y con jabón.
- Mantenga su calendario de vacunación al día.

Interacciones con drogas

Warfarina


El tiempo de protrombina u otra prueba de anticoagulación adecuada se deben controlar si la tigeciclina se administra con warfarina.

Anticonceptivos orales

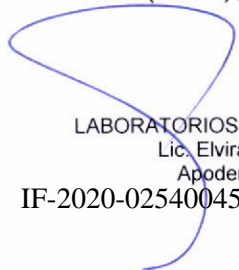
El uso simultáneo de fármacos antibacterianos con anticonceptivos orales puede hacer que los anticonceptivos orales sean menos efectivos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de por vida en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la tigeciclina. No se encontró potencial mutagénico o clastogénico en una batería de pruebas, incluido el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hámster chino (CHO), ensayo de



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



TIZOXIM®

mutación directa *in vitro* en células CHO (locus HGRPT), ensayos de mutación directa *in vitro* en células de linfoma de ratón, y ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. La tigeciclina no afectó el apareamiento o fertilidad en ratas a exposiciones de hasta 5 veces la dosis diaria en humanos según el AUC. En ratas hembras, no hubo efectos relacionados con el compuesto en los ovarios o el ciclo estral en exposiciones hasta 5 veces la dosis diaria humana basada en el AUC.

Toxicología y/o farmacología en animales

Según la bibliografía de referencia, en estudios de dos semanas, se han observado eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, en asociación con hipocelularidad de la médula ósea, con tigeciclina a exposiciones de 8 veces y 10 veces la dosis diaria humana basada en el AUC en ratas y perros. Estas alteraciones demostraron ser reversibles después de dos semanas de dosificación.

EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo- Categoría D

No hay estudios adecuados y bien controlados de tigeciclina en mujeres embarazadas. La tigeciclina debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Daño fetal

La tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe informar sobre el peligro potencial para el feto, si la paciente queda embarazada mientras se encuentra bajo tratamiento con tigeciclina.

Datos en animales

Los resultados de estudios en animales indican que la tigeciclina atraviesa la placenta y se encuentra en los tejidos fetales. Se observó una disminución de los pesos fetales en ratas y conejos (con retrasos asociados en la osificación) y la pérdida fetal en conejos tratados con tigeciclina.

Lactancia

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra tigeciclina a una mujer lactante.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

Empleo en pediátrica

No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años. Debido al aumento de la mortalidad observada en pacientes adultos tratados con tigeciclina en ensayos clínicos, no se realizaron ensayos pediátricos de tigeciclina para evaluar la seguridad y la eficacia de tigeciclina.

No se recomienda el uso en pacientes menores de 8 años, debido a los efectos en el desarrollo dental.

Empleo en ancianos

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad a los eventos adversos de algunos individuos mayores.

No se observó diferencia significativa en la exposición a la tigeciclina entre los sujetos sanos de edad avanzada y los sujetos más jóvenes después de una dosis única de 100 mg de tigeciclina.

Insuficiencia hepática


No se justifica un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A y Child Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis inicial de tigeciclina debe ser de 100 mg, seguida de una dosis de mantenimiento reducida de 25 mg cada 12 horas.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y controlados para determinar la respuesta al tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra parte del etiquetado:

- Mortalidad por todas las causas
- Desequilibrio de la mortalidad y menores tasas de curación en neumonía adquirida en el hospital
- Anafilaxia
- Efectos adversos hepáticos
- Pancreatitis



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

EXPERIENCIA EN ENSAYOS CLÍNICOS

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En ensayos clínicos, se suspendió el tratamiento con Tigeciclina debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes en comparación con el 6% para todos los antibióticos comparadores. La Tabla 1 muestra la incidencia de reacciones adversas observadas a lo largo del test de curación, informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes en estos ensayos.

Tabla 1. Incidencia (%) de reacciones adversas durante el test de curación, informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados en estudios clínicos

| Reacciones adversas por Sistema corporal | Tigeciclina | Comparadores ^a |
|--|-------------|---------------------------|
| Cuerpo como un todo^a | | |
| Dolor abdominal | 6 | 4 |
| Abscesos | 2 | 2 |
| Astenia | 3 | 2 |
| Dolor de cabeza | 6 | 7 |
| Infección | 7 | 5 |
| Sistema cardiovascular | | |
| Flebitis | 3 | 4 |
| Sistema digestivo | | |
| Diarrea | 12 | 11 |
| Dispepsia | 2 | 2 |
| Náusea | 26 | 13 |
| Vómitos | 18 | 9 |
| Sistema hemático y linfático | | |
| Anemia | 5 | 6 |
| Metabólico y Nutricional | | |
| Incremento de la Fosfatasa alcalina | 3 | 3 |
| Incremento de la amilasa | 3 | 2 |
| Bilirrubinemia | 2 | 1 |
| BUN incrementado | 3 | 1 |
| Curación anormal | 3 | 2 |
| Hiponatremia | 2 | 1 |

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| Hipoproteïnemia | 5 | 3 |
| SGOT incrementado ^b | 4 | 5 |
| SGPT incrementado | 5 | 5 |
| Sistema respiratorio | | |
| Neumonía | 2 | 2 |
| Sistema nervioso | | |
| Mareo | 3 | 3 |
| Piel y apéndices | | |
| Erupción | 3 | 4 |

^aVancomicina / Aztreonam, Imipenem / Cilastatina, Levofloxacina, Linezolid.

^b Las anomalías de pruebas de la función hepática en pacientes tratados con tigeciclina se informaron con mayor frecuencia en el período posterior a la terapia en comparación con los pacientes tratados con comparadores, que ocurrieron con mayor frecuencia en la terapia.

En ensayos Fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, la muerte ocurrió en el 4% de los pacientes que recibieron tigeciclina y en el 3 % de los pacientes que recibieron fármacos comparadores. En un análisis agrupado de estos ensayos, basado en un modelo de efectos aleatorios por peso del ensayo, la diferencia de riesgo ajustada de mortalidad por todas las causas fue del 0,6% entre tigeciclina y los pacientes tratados con los comparadores (ver Tabla 2). La causa del desequilibrio no se ha establecido. En general, las muertes fueron el resultado de un empeoramiento de la infección, complicaciones de la infección o comorbilidades subyacentes.

Tabla 2. Pacientes con resultado de muerte por tipo de infección

| Tipo de infección | % | % | % |
|----------------------|------|------|-----|
| cSSSI | 1,4 | 0,7 | 0,7 |
| clAI | 3,0 | 2,2 | 0,8 |
| CAP | 2,8 | 2,6 | 0,2 |
| HAP | 14,1 | 12,2 | 1,9 |
| Non-VAP ^a | 12,2 | 12,2 | 0,0 |
| VAP ^a | 19,1 | 12,3 | 6,8 |
| RP | 8,6 | 4,7 | 3,9 |
| DFI | 1,3 | 0,6 | 0,7 |
| General ajustado | 4,0 | 3,0 | 0,6 |

CAP = neumonía adquirida en la comunidad; clAI = infecciones intraabdominales complicadas; cSSSI = infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel; HAP = neumonía adquirida en el hospital; VAP = neumonía asociada a ventilación mecánica; RP = patógenos resistentes; DFI = infecciones del pie diabético.

* La diferencia entre el porcentaje de pacientes que murieron del grupo tratado con tigeciclina y los grupos de tratamiento de comparación. El IC del 95% para cada tipo de infección se calculó utilizando el método de aproximación normal sin corrección por continuidad.

^aEstos son subgrupos de la población HAP.

Un análisis de mortalidad en todos los ensayos realizados para las indicaciones aprobadas - cSSSI, clAI y CABP, incluidos los ensayos posteriores a la

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

comercialización (uno en cSSSI y dos en cIAI) - mostró una tasa de mortalidad ajustada de 2,5% para tigeciclina y 1,8% para el comparador, respectivamente. La diferencia de riesgo ajustada para la mortalidad estratificada por peso de ensayo fue del 0,6%.

En estudios clínicos comparativos, las reacciones adversas graves relacionadas con la infección se informaron con mayor frecuencia en sujetos tratados con tigeciclina (7%) versus comparadores (6%). Se notificaron reacciones adversas graves de sepsis / shock séptico con mayor frecuencia en sujetos tratados con tigeciclina (2%) versus comparadores (1%). Debido a las diferencias iniciales entre los grupos de tratamiento en este subconjunto de pacientes, no se puede establecer la relación de este resultado con el tratamiento.


Las reacciones adversas más comunes fueron náuseas y vómitos, que generalmente ocurrieron durante los primeros 1 a 2 días de tratamiento. La mayoría de los casos de náuseas y vómitos asociados con tigeciclina y los comparadores fueron de gravedad leve o moderada. En pacientes tratados con tigeciclina, la incidencia de náuseas fue del 26% (17% leve, 8% moderada, 1% grave) y la incidencia de vómitos fue del 18% (11% leve, 6% moderada, 1% grave).

En pacientes tratados por infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel (cSSSI), la incidencia de náuseas fue del 35% para tigeciclina y del 9% para vancomicina / aztreonam; la incidencia de vómitos fue del 20% para tigeciclina y del 4% para vancomicina / aztreonam. En pacientes tratados por infecciones intraabdominales complicadas (cIAI), la incidencia de náuseas fue del 25% para tigeciclina y del 21% para imipenem / cilastatina; la incidencia de vómitos fue del 20% para tigeciclina y del 15% para imipenem / cilastatina. En pacientes tratados por neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (CABP), la incidencia de náuseas fue del 24% para tigeciclina y del 8% para levofloxacina; la incidencia de vómitos fue del 16% para tigeciclina y del 6% para levofloxacina.

La interrupción de tigeciclina se asoció a la mayor frecuencia a náuseas (1%) y vómitos (1%). Para los comparadores, la interrupción se asoció a la mayor frecuencia a náuseas (<1%).



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

Se informaron las siguientes reacciones adversas (<2%) en pacientes que recibieron tigeiclina en estudios clínicos:

Cuerpo como un todo: inflamación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, shock séptico, reacción alérgica, escalofríos, edema en el lugar de la inyección, flebitis en el lugar de la inyección.

Sistema cardiovascular: tromboflebitis

Sistema digestivo: anorexia, ictericia, heces anormales

Sistema metabólico/nutricional: aumento de creatinina, hipocalcemia, hipoglucemia

Sentidos especiales: perversión del gusto.

Sistema hemático y linfático: tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (aPTT), tiempo prolongado de protrombina (PT), eosinofilia, aumento del Relación Normalizada Internacional (INR), trombocitopenia

Piel y apéndices: prurito

Sistema urogenital: Infección fúngica vaginal, vaginitis, leucorrea

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de tigeiclina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Reacciones anafilácticas
- Pancreatitis aguda
- Colestasis hepática e ictericia.
- Reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson
- Hipoglucemia sintomática en pacientes con y sin diabetes mellitus



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay información específica disponible para el tratamiento de sobredosificación con tigeclina. La administración intravenosa de una dosis única de tigeclina 300 mg durante 60 minutos en voluntarios sanos produjo un aumento de la incidencia de náuseas y vómitos. La tigeclina no se elimina en cantidades significativas mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservación del polvo liofilizado: Almacenar desde 15 a 30 °C. No congelar.

Conservación del reconstituido: Tizoxim® puede conservarse a temperatura ambiente hasta por 24 horas (hasta 6 horas en el vial y el tiempo restante en la bolsa intravenosa). Alternativamente, Tizoxim® mezclado con inyección de cloruro de sodio al 0,9% o inyección de dextrosa al 5% puede almacenarse en la heladera de 2 a 8 ° C hasta 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida en la bolsa de infusión.

*Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas.*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N° 56.071



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



TIZOXIM®

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
Laboratorios M.R. Pharma S.A.

Acondicionado en:

Andreani Logística S.A.
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios M.R. Pharma S.A.
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Fecha de la última revisión:/...../.....


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68923902 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 45 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 11:01:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 11:01:31 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

TIZOXIM®
TIGECICLINA 50 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

| | |
|--|---------------------|
| Tigeciclina | 50,0 mg |
| Lactosa monohidrato | 100,0 mg |
| Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio | c.s.p. ajuste de pH |

Vía de administración:

Infusión intravenosa.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservación del polvo liofilizado: Almacenar desde 15 a 30 °C. No congelar.

Conservación del reconstituido: Tizoxim® puede conservarse a temperatura ambiente hasta por 24 horas (hasta 6 horas en el vial y el tiempo restante en la bolsa intravenosa). Alternativamente, Tizoxim® mezclado con inyección de cloruro de sodio al 0,9% o inyección de dextrosa al 5% puede almacenarse en la heladera de 2 a 8 ° C hasta 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida en la bolsa de infusión.

Presentación:

Envases conteniendo 10 frascos ampolla.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



TIZOXIM®

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N° 56.071

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
Laboratorios M.R. Pharma S.A.

Acondicionado en:

Andreani Logística S.A.
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios M.R. Pharma S.A.
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Fecha de la última revisión:/...../.....

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-02540045-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68923902 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 11:01:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 11:02:13 -03:00