República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4902-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 8 de Julio de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000224-15-7

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000224-15-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TIGECICLINA PHARMAVIAL y nombre/s genérico/s TIGECICLINA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 28/05/2021 10:05:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 28/05/2021 10:05:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 28/05/2021 10:05:31.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000224-15-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.07.08 11:25:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.08 11:25:19 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE PRIMARIO (FRASCO AMPOLLA)

TIGECICLINA PHARMAVIAL
TIGECICLINA 50 MG

Liofilizado.

Venta bajo receta archivada.

Industria Argentina.

Estéril.

Vía de administración: IV

Lote:

Fecha de vencimiento:

Almacenar a temperatura ambiente entre 15 ºC y 30 ºC. No congelar.

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

FERRETTI Pablo Alberto
CUIL 20229921208

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

TIGECICLINA PHARMAVIAL
TIGECICLINA 50 MG

Liofilizado.

Venta bajo receta archivada.

Industria Argentina.

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla contiene:
Tigeciclina 50 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato; Ácido clorhídrico/Hidróxido de sodio para ajustar el pH.

CONTENIDO: 10 Frascos ampolla de uso hospitalario exclusivo

Vía de administración: IV

Posología y Modo de empleo - Ver prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACION:
Almacenar a temperatura ambiente entre 15 ºC y 30 ºC. No congelar.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote N º:

Fecha Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N º

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A.
Bogota 3925– Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina.
Director Técnico: Roberto Tamanaha – MN Nº 7.711 – Farmacéutico

Nota: igual rotulo se utilizará para la presentación por 25 y 50 frascos ampolla de Uso Hospitalario Exclusivo.

FERRETTI Pablo Alberto
CUIL 20229921208

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

TIGECICLINA PHARMAVIAL
TIGECICLINA 50 MG
Liofilizado.
Venta bajo receta archivada.
Industria Argentina.

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla contiene:
Tigeciclina 50 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato 100 mg. Ácido clorhídrico/Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar el pH.

ACCION TERAPEUTICA:
Código ATC: J01A A12
Antibacteriano para uso sistémico.

INDICACIONES:
La tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos citados en los siguientes cuadros clínicos en pacientes adultos.
Infecciones complicadas de piel y faneras causadas por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (sólo aislados sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (aislados sensibles y resistentes a la meticilina), *Streptococcus agalactiae*, grupo *Streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes* y *Bacteroides fragilis*.
Infecciones intraabdominales complicadas causadas por *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (sólo aislados sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (sólo aislados sensibles a la meticilina), grupo *Streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens y Peptostreptococcus micros.
Neumonía adquirida en la comunidad, causada por Streptococcus *pneumoniae* (aislados sensibles a penicilina), incluyendo casos con bacteremia concurrente, *Haemophilus influenzae* (aislados beta-lactamasa negativos) y *Legionella pneumophila*.
Tigeciclina no está indicado para el tratamiento de infecciones de pie diabético. Un ensayo clínico no logró demostrar la no-inferioridad de tigeciclina para el tratamiento de infecciones de pie diabético.
Tigeciclina no está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o neumonía asociada a ventilación. En un ensayo clínico comparativo, se reportó mayor mortalidad y disminución de la eficacia en pacientes tratados con Tigeciclina.
Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la eficacia de éste y otros antibióticos, la Tigeciclina deberá emplearse únicamente para tratar infecciones comprobadas o con alta probabilidad de ser causadas por bacterias sensibles.
Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas oficiales locales (por ejemplo, WHONET y/o datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos, al momento de prescribir Tigeciclina Pharmavial.
Deberán obtenerse muestras adecuadas para análisis bacteriológicos a los efectos de aislar e identificar los microorganismos patógenos y determinar su sensibilidad a la Tigeciclina.
Una vez obtenidos el cultivo y la información de sensibilidad, los mismos deberán ser considerados para determinar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dichos datos, la epidemiología bacteriana y los patrones de sensibilidad locales, contribuirán para la selección empírica del tratamiento.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Acción farmacológica:
Mecanismo de acción: La Tigeciclina, un antibiótico glicilciclínico, inhibe la transducción proteica bacteriana uniéndose a la subunidad ribosómica 30S y bloqueando la entrada de moléculas del aminoacil tARN (ARN de transferencia) al sitio A del ribosoma. De esta forma impide la incorporación de residuos aminoácidos en la elongación de las cadenas peptídicas. La Tigeciclina transporta un grupo glicilamido adherido a la posición 9 de la minociclina. El modelo de sustitución no se encuentra en ninguna tetraciclina de origen natural o semisintética y confiere ciertas propiedades microbiológicas que exceden cualquier actividad in vitro o in vivo conocida de los derivados tetraciclínicos. Además, la Tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas, la protección ribosómica y la bomba de expulsión. Por consiguiente, la Tigeciclina ha demostrado actividad in vitro o in vivo frente a un amplio espectro de bacterias patógenas. Se ha observado resistencia cruzada entre la tigeciclina y aislamientos de Enterobacteriaceae resistentes a la minociclina debido a bombas de flujo de multirresistencia. La tigeciclina es vulnerable a las bombas de flujo multifármacos codificadas cromosómicamente de Proteeae y de Pseudomonas aeruginosa. Los microorganismos de la familia Proteeae (Proteus spp., Providencia spp., y Morganella spp.) son generalmente menos sensibles a tigeciclina que otras Enterobacteriaceae. La disminución de la sensibilidad en ambos grupos se ha atribuido a la sobreexpresión de la bomba de flujo multifármacos no específica AcrAB. Se ha notificado sensibilidad reducida en Acinetobacter baumannii, atribuida a la sobreexpresión de la bomba de eflujo AdeABC.
Debido a su mecanismo de acción, no es de esperar que tigeciclina presente resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos. En estudios in vitro no se observaron antagonismos entre la Tigeciclina y otros antibióticos comúnmente utilizados. En general la Tigeciclina es bacteriostática. Con 4 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), se observó una reducción de 2 log en el recuento de colonias con la Tigeciclina contra Enterococcus spp., Staphylococcus aureus y Escherichia coli. Sin embargo, la Tigeciclina ha demostrado cierta actividad bactericida y se ha observado una reducción de 3 log contra Neisseria gonorrhoeae. La Tigeciclina también ha demostrado actividad contra cepas respiratorias comunes de S. pneumoniae, H. influenzae y L. pneumophila.

Técnicas de dilución: Se emplean los métodos cuantitativos para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) antibacterianas. Estas CIM proporcionan estimaciones de la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Las CIM deben determinarse con un procedimiento estandarizado basado en métodos de dilución (caldo, agar o microdilución) o métodos equivalentes con concentraciones estandarizadas de inóculos y de Tigeciclina. En las pruebas por el método de dilución en caldo para microorganismos aerobios, la CIM debe determinarse en medios de prueba frescos (<12 horas). Los valores de las CIM deben interpretarse conforme a los criterios señalados en la tabla 1.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Técnicas de difusión: Los métodos cuantitativos que requieren determinación del diámetro de las zonas de inhibición también proporcionan estimaciones de susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Un método estandarizado de este tipo requiere el empleo de concentraciones estandarizadas de inóculos. Dicho método utiliza discos de papel impregnados con 15 µg de Tigeciclina para comprobar la susceptibilidad de los microorganismos a la Tigeciclina. La interpretación correlaciona el diámetro obtenido en el disco con la CIM para la Tigeciclina. El informe de laboratorio con los resultados de la prueba de susceptibilidad estandarizada en un disco impregnado con 15 µg de Tigeciclina deberá interpretarse según los criterios especificados en la Tabla 1.

Tabla 1: Criterios interpretativos de los resultados de las pruebas de susceptibilidad para Tigeciclina

	Concentración inhibitoria (µg/ml)			Difusión en disco (diámetros de zona en mm)		
Bacteria	S	I	R	S	I	R
Staphylococcus aureus (incluidos aislados resistentes a la meticilina)	≤ 0,5[a]	-	-	≥ 19	-	-
Streptococcus spp. excepto S. pneumoniae	≤ 0,25[a]	-	-	≥ 19	-	-
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,12[a]	-	-	≥ 21	-	-
Enterococcus faecalis (solo aislados sensibles a la Vancomicina)	≤ 0,25[a]	-	-	≥ 19	-	-
Enterobacteriaceae[b]	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	15-18	≤ 14
Haemophilus influenzae	≤ 1[a]	-	-	≥ 21	-	-
Moraxella catarrhalis	≤ 0,12[a]	-	-	≥ 27	-	-
Anaerobias[c]	≤ 4	8	≥ 16	n/a	n/a	n/a

[a] La ausencia actual de aislados resistentes imposibilita definir otros resultados fuera de “sensible”. Los aislados que arrojen resultados de CIM indicativos de “No sensible” deberán someterse al laboratorio de referencia para pruebas adicionales.
[b] La Tigeciclina tiene menor actividad in vitro contra Morganella spp., Proteus spp. y Providencia spp.
[c] Dilución en agar.

Un informe de “Sensible” indica que es probable la inhibición del germen si el antibiótico alcanza las concentraciones normalmente alcanzables. Un informe de “Intermedio” indica que el resultado debe considerarse como erróneo y si el microorganismo no es totalmente sensible a otros fármacos clínicamente factibles, se deberá repetir la prueba. Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en sitios del organismo en los que el fármaco alcanza concentraciones fisiológicas o en situaciones en las que pueden emplearse dosis altas. Esta categoría también proporciona una zona buffer que impide que pequeños factores técnicos difíciles de controlar causen discrepancias significativas en la interpretación. Un informe de “Resistente” indica que es improbable la inhibición del germen si el antibiótico logra las concentraciones generalmente alcanzables y, por lo tanto, deberá seleccionarse otra terapéutica.
Control de calidad: Al igual que con otros métodos de susceptibilidad, es necesario el empleo de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos estandarizados de laboratorio. El polvo estándar de Tigeciclina deberá proporcionar los valores CIM indicados en la Tabla 2. Cuando se emplea el método de difusión en disco impregnado con 15 µg de Tigeciclina, los laboratorios deberán utilizar los criterios de la Tabla 2 para determinar las cepas de control de calidad.

Tabla 2: Rangos de control de calidad aceptables para pruebas de susceptibilidad

Microorganismo de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima (µg/ml)	Difusión en disco (diámetros de zonas en mm)
Staphylococcus aureus ATCC 25923	No aplicable	20-25
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,03-0,25	N aplicable
Escherichia coli ATCC 25922	0,03-0,25	20-27
Enterococcus faecalis ATCC 29212	0,03-0,12	No aplicable
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	No aplicable	9-13
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,016-0,12	23-29
Haemophilus influenzae ATCC 49247	0,06-0,5	23-31
Neisseria gonorrhoeae ATCC 49226	No aplicable	30-40
Bacteroides fragilis[a] ATCC 25285	0,12-1	No aplicable
Bacteroides thetaiotaomicron[a] ATCC 29741	0,5-2	No aplicable
Eubacterium lentum[a] ATCC 43055	0,06-0,5	No aplicable
Clostridium difficile ATCC 70057	0,12-1	No aplicable

ATCC: American Type Culture Collection.
[a] Dilución en agar.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográfica y temporalmente para las especies seleccionadas, por lo que es aconsejable obtener información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones severas. La información a continuación proporciona solo una orientación aproximada sobre la probabilidad de que el microorganismo sea o no sensible a la Tigeciclina.
Se dispone de una evidencia limitada sobre la eficacia clínica de tigeciclina frente a enterococos. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados se ha observado que las infecciones polimicrobianas intraabdominales responden al tratamiento con tigeciclina.La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográfica y temporalmente para las especies seleccionadas, por lo que es aconsejable obtener información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones severas.
La información a continuación proporciona solo una orientación aproximada sobre la probabilidad de que el microorganismo sea o no sensible a la Tigeciclina.
Especies sensibles frecuentemente
Aerobios grampositivos: Enterococcus spp.†, Staphylococcus aureus*, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Streptococcus agalactiae*, Grupo Streptococcus anginosus* (incluye S. anginosus, S. intermedius y S. constellatus), Streptococcus pyogenes*, Streptococcus grupo viridans. **Aerobios gramnegativos:** Citrobacter freundii*, Citrobacter koseri, Escherichia coli*, Klebsiella oxytoca*, **Anaerobios:** Clostridium perfringens†, Peptostreptococcus spp. †, Prevotella spp.,
Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Aerobios gramnegativos: Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae*, Klebsiella pneumoniae*, Morganella morganii, Proteus spp., Providencia spp., Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia, **Anaerobios:**
Grupo Bacteroides fragilis†
Organismos intrínsecamente resistentes
Aerobios gramnegativos
Pseudomonas aeruginosa
* Especies para las cuales se considera que la actividad frente a las mismas se ha demostrado satisfactoriamente en ensayos clínicos.
† Ver más arriba "Puntos de corte"
Datos de ensayos clínicos sobre eficacia
Infecciones complicadas de piel y faneras
La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y faneras en dos estudios aleatorios, doble ciego, controlados con principios activos, multicéntricos y multinacionales. Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con vancomicina (1 g IV cada 12 horas)/aztreonam (2 g IV cada 12 horas) durante 5 a 14 días. Se incluyeron pacientes con infecciones complicadas de tejido blando profundo, como infección de heridas y celulitis (≥10 cm, que requerían cirugía/drenaje o con enfermedad subyacente complicada), abscesos mayores, úlceras infectadas y quemaduras. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en la población coprimaria de pacientes clínicamente evaluables (CE) y por intención de tratamiento clínicamente modificada (ITcm). *Ver Tabla 3.*

Tabla 3. Índices de curación clínica de dos estudios centrales en infecciones complicadas de piel y faneras después de 5 a 14 días de tratamiento

	Tigeciclina[a] n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam[b] n/N (%)
CE	365/422 (86,5)	364/411 (88,6)
ITc-m	429/538 (79,7)	425/519 (81,9)

[a] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas
[b] Vancomicina (1 g IV cada 12 horas)/Aztreonam (2 g IV cada 12 horas)

La Tabla 4 presenta los índices de curación clínica, por microorganismos patógenos, en la evaluación de curación de pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas de piel y faneras.

Tabla 4. Índices de curación clínica por microorganismos patógenos en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas de piel y faneras[a]

Microorganismo patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N (%)
Escherichia coli	29/36 (80,6)	26/30 (86,7)
Enterobacter cloacae	10/12 (83,3)	15/15 (100)
Enterococcus faecalis (solo sensibles a la vancomicina)	15/21 (71,4)	19/24 (79,2)
Staphylococcus aureus sensible a la meticilina[b]	124/137 (90,5)	113/120 (94,2)
Staphylococcus aureus resistente a la meticilina *(MRSA)*[b]	79/95 (83,2)	46/57 (80,7)
MRSA extrahospitalario[c]	*13/20 (65,0)*	10/12 (83,3)
Streptococcus agalactiae	8/8 (100)	11/14 (78,6)
Grupo *Streptococcus anginosus*[d]	17/21 (81,0)	9/10 (90,0)
Streptococcus pyogenes	31/32 (96,9)	24/27 (88,9)
Bacteroides fragilis	7/9 (77,8)	4/5 (80,0)

[a] Dos estudios en infecciones complicadas de piel y faneras y dos estudios de Fase 3 de bacterias resistentes
[b] *Incluye casos de bacteriemia concomitante*
[c] *MRSA extrahospitalario = aislados de MRSA que soportan marcadores moleculares y de virulencia comúnmente asociados con S. aureus meticilino-resistente extrahospitalario, incluido el elemento SCCmec tipo IV y el gen pvl*
[d] Incluye *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*

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

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

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

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

Infecciones complicadas intraabdominales
La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas intra-abdominales en dos estudios aleatorios, doble ciego, controlados con principios activos, multicéntricos y multinacionales. Estos estudios compararon tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con imipenem/cilastatina (500 mg IV cada 6 horas) durante 5 a 14 días. Se incluyeron pacientes con diagnósticos complicados como apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, absceso intraabdominal, perforación del intestino y peritonitis. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en la población co-primaria de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (ITm-m). Ver Tabla 6.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 6. Índices de curación clínica de dos estudios centrales en infecciones intraabdominales complicadas

	Tigeciclina[a] n/N (%)	Imipenem/Cilastatina[b] n/N (%)
ME	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
ITm-m	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)

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

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

Tabla 7. Índices de curación clínica por microorganismos patógenos en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas intraabdominales[a]

Microorganismo patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Imipenem/Cilastatina n/N (%)
Citrobacter freundii	12/16 (75,0)	3/4 (75,0)
Enterobacter cloacae	15/17 (88,2)	16/17 (94,1)
Escherichia coli	284/336 (84,5)	297/342 (86,8)
Klebsiella oxytoca	19/20 (95,0)	17/19 (89,5)
Klebsiella pneumoniae[b]	42/47 (89,4)	46/53 (86,8)
Enterococcus faecalis	29/38 (76,3)	35/47 (74,5)
Staphylococcus aureus sensible a la meticilina [c]	26/28 (92,9)	22/24 (91,7)
Staphylococcus aureus resistente a la meticilina [c]	16/18 (88,9)	1/3 (33,3)
Grupo *Streptococcus anginosus*[d]	101/119 (84,9)	60/79 (75,9)
Bacteroides fragilis	68/88 (77,3)	59/73 (80,8)
Bacteroides thetaiotaomicron	36/41 (87,8)	31/36 (86,1)
Bacteroides uniformis	12/17 (70,6)	14/16 (87,5)
Bacteroides vulgatus	14/16 (87,5)	4/6 (66,7)
Clostridium perfringens	18/19 (94,7)	20/22 (90,9)
Peptostreptococcus micros	13/17 (76,5)	8/11 (72,7)

[a] Dos estudios centrales en infecciones complicadas intraabdominales y dos estudios de Fase 3 de bacterias resistentes
[b] Incluye aislados productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)
[c] Incluye casos de bacteriemia concomitante
[d] Incluye *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*

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

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

	Tigeciclina[a] n/N (%)	Levofloxacina n/N (%)
Integrado		
CE	253/282 (89,7)	252/292 (86,3)
IT c-m	319/394 (81,0)	321/403 /79,7)
Estudio 1		
CE	125/138 (90,6)	136/156 (87,2)
IT c-m	149/191 (78,0)	158/203 (77,8)
Estudio 2		
CE	128/144 (88,9)	116/136 (85,3)
IT c-m	170/203 (83,7)	163/200 (81,5)

[a] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas.
[b] Levofloxacina (500 mg IV cada 12 ó 24 horas); en el Estudio 1, después de por lo menos 3 días de tratamiento IV, se permitió cambiar a levofloxacina oral (500 mg diarios) en ambos brazos de tratamiento.

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

Microorganismo patógeno	Tigeciclina n/N (%)	Levofloxacina n/N (%)
Chlamydia pneumoniae	18/19 (94,7)	26/27 (96,3)
Haemophilus influenzae	14/17 (82,4)	13/16 (81,3)
Legionella pneumophila	10/10 (100,0)	6/6 (100,0)
Moraxella catarrhalis	3/3 (100,0)	3/5 (60,0)
Micoplasma pneumoniae	37/39 (94,9)	44/48 (91,7)
Staphylococcus aureus sensible a la meticilina	9/12 (75,0)	8/10 (80,0)
Streptococus pneumoniae (solo sensibles a la penicilina) [b]	44/46 (95,7)	39/44 (88,6)

[a] Dos estudios centrales en NAC

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[b] Incluye casos de bacteriemia concomitante

***Enterococcus spp*. resistentes a la vancomicina (VRE) y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA)**
La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de diversas infecciones serias (infecciones intra- abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones) debidas a VRE y MRSA en un estudio[a] aleatorizado, doble ciego, controlado con principios activos, multicéntrico y multinacional que comparó tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con vancomicina (1 g IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con linezolid (600 mg IV cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a Enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) durante 7 a 28 días. Se incluyeron pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en la población co-primaria de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (ITm-m). Ver Tabla 10 para MRSA y Tabla 11 para VRE.

Tabla 10. Índices de curación clínica de gérmenes resistentes para MRSA después de 7 a 28 días de tratamiento

	Tigeciclina[b] n/N (%)	Vancomicina[c] n/N (%)
ME	70/86 (81,4)	26/31 (83,9)
Infecciones intra-abdominales complicadas	13/14 (92,9)	4/4 (100,0)
Infecciones complicadas de piel y faneras	51/59 (86,4)	20/23 (87,0)
ITm-m	75/100 (75,0)	27/33 (81,8)
Infecciones intra-abdominales complicadas	13/15 (86,7)	5/6 (83,3)
Infecciones complicadas de piel y faneras	55/70 (78,6)	20/23 (87,0)

[a] El estudio incluyó a pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones
[b] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas
[c] 1 g IV cada 12 horas

Tabla 11. Índices de curación clínica de gérmenes resistentes para VRE después de 7 a 28 días de tratamiento

	Tigeciclina[b] n/N (%)	Linezolid[c] n/N (%)
ME	3/3 (100,0)	2/3 (66,7)
Infecciones intra-abdominales complicadas	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)
Infecciones complicadas de piel y faneras	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
ITm-m	3/8 (37,5)	2/3 (66,7)
Infecciones intra-abdominales complicadas	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
Infecciones complicadas de piel y faneras	1/2 (50,0)	2/2 (100,0)

Microorganismos patógenos gram-negativos resistentes
La tigeciclina ha sido evaluada en un estudio en adultos para el tratamiento de diversas infecciones serias (infecciones intra- abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones) debidas a microorganismos patógenos gram-negativos resistentes.
El Estudio[a] fue un estudio abierto, multicéntrico y multinacional que evaluó a la tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes gram-negativos resistentes durante 7 a 28 días. Se incluyeron pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de evaluación de curación en la población co-primaria de pacientes microbiológicamente evaluables (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (ITm- m). Ver Tabla 12.

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

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

[a] El estudio incluyó a pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones
[b] 100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas
[c] Incluye otros gérmenes además de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp.
[d] Excluye pacientes con control inadecuado del origen

Infecciones micobacterianas de crecimiento rápido
En estudios clínicos sin grupos de control y en la experiencia de uso compasivo en 8 países, se administró tigeciclina, junto con otros antibióticos, a 52 pacientes con infecciones micobacterianas de crecimiento rápido (la enfermedad pulmonar por *M. abscessus* fue la más frecuente). La duración media y mediana del tratamiento fue de aproximadamente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

5½ meses y 3 meses, respectivamente (rango: 3 días a aproximadamente 3½ años). Alrededor de la mitad de los pacientes alcanzaron mejoría clínica (es decir, mejoría de signos y síntomas de la enfermedad pulmonar, o cicatrización de heridas, lesiones cutáneas, o de nódulos en la enfermedad diseminada). En alrededor de la mitad dosis o suspender el tratamiento debido a náuseas, vómitos o anorexia.

Población pediátrica
En el marco de un estudio abierto con dosis múltiples ascendentes, se les administró tigeciclina (0,75,1 o 1,25 mg/kg) a 39 niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con IIAc o IPTBc. Todos los pacientes recibieron tigeciclina por vía intravenosa durante un periodo mínimo de 3 días consecutivos y hasta un máximo de 14 días consecutivos, con la opción de cambiar a un tratamiento antibiótico oral en el día 4 o después.
La curación clínica se evaluó entre 10 y 21 días tras la administración de la última dosis del tratamiento. En la tabla siguiente se resumen los resultados de la respuesta clínica de la población de análisis por intención de tratar modificada (ITTm).

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

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

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

Farmacocinética:
Absorción: La Tigeciclina se administra por vía endovenosa y por consiguiente tiene el 100 % de biodisponibilidad.
Distribución: La unión in vitro de la Tigeciclina a las proteínas plasmáticas oscila entre aproximadamente el 71 % y 89 % en las concentraciones observadas en estudios clínicos (0,1 a 1,0 µg/ml). Los estudios farmacocinéticos en animales y seres humanos demostraron que la Tigeciclina se distribuye rápidamente a los tejidos. En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de Tigeciclina marcada con C^{14}, se observó una buena distribución de la radioactividad a la mayoría de los tejidos, con la mayor exposición en huesos, médula ósea, glándula tiroidea, riñón, bazo y glándula salival. En los seres humanos el volumen de distribución de la Tigeciclina en estado estable alcanzó un promedio de 500 a 700 litros (7 a 9 litros/Kg), lo cual indica que la Tigeciclina se distribuye ampliamente por fuera del volumen plasmático y en los tejidos de los seres humanos.
No se dispone de datos sobre si la tigeciclina atraviesa la barrera hematoencefálica en seres humanos.
En estudios de farmacología clínica en los que se utilizó la pauta de 100 mg de tigeciclina seguidos de 50 mg cada 12 horas se obtuvo una Cmax sérica en estado estacionario de 866±233 ng/ml cuando tigeciclina se administró mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos y de 634±97 ng/ml cuando se administró mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos. La AUC_{0-12h} en estado estacionario fue de 2349±850 ng•h/ml.
Metabolismo: Se estima que, en promedio, menos de un 20 % de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. En voluntarios sanos varones, tras la administración de 14C-tigeciclina, se observó que la tigeciclina inalterada fue el primer material marcado con 14C recuperado en orina y en heces. No obstante, un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina se encontraban también presentes.
Estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por las siguientes 6 isoformas del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4. Además, la tigeciclina no mostró NADPH-dependencia en la inhibición de CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 Y CYP3A, lo que sugiere que no produce una inhibición de las mencionadas enzimas mediante su unión al sitio activo de las mismas.
Eliminación: La recuperación de la radioactividad total en heces y orina luego de la administración de C^{14}-Tigeciclina indica que el 59% de la dosis se elimina por excreción biliar / fecal y el 33% se excreta en la orina. En síntesis, la vía principal de eliminación de la Tigeciclina es la excreción biliar de Tigeciclina inalterada. La glucuronización y la excreción renal de Tigeciclina inalterada son vías secundarias.
El aclaramiento total de tigeciclina tras una perfusión intravenosa es de 24 l/h. El aclaramiento renal es aproximadamente el 13 % del aclaramiento total. La tigeciclina muestra una eliminación poliexponencial en el suero con una semivida de eliminación terminal media de 42 horas tras dosis múltiples, aunque existe una alta variabilidad interindividual.
Estudios in vitro que utilizan células Caco-2 indican que tigecliclina no inhibe el flujo de digoxina, lo que sugiere que tigeciclina no es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp).
La tigeciclina es un sustrato de la P-gp, basado en un estudio in vitro que utiliza una línea celular con la glicoproteína P (P-gp) sobre expresada. Se desconoce la posible aportación del trasporte mediado por la P-gp en el comportamiento de tigeciclina in vivo. La administración concomitante de inhibidores de P-gp (p.ej ketoconazol o ciclosporina) o inductores de P-gp (p.ej rifampicina) pueden afectar a la farmacocinética de tigeciclina.
Poblaciones especiales
Insuficiencia hepática
En un estudio que comparó 10 pacientes con disfunción hepática leve (Child Pugh A), 10 pacientes con disfunción hepática moderada (Child Pugh B) y 5 pacientes con disfunción hepática severa (Child Pugh C) contra 23 controles sanos de igual edad y peso, el comportamiento farmacocinético de una dosis única de Tigeciclina no se vio alterado en los pacientes con compromiso hepático leve. Sin embargo, el clearance sistémico de la Tigeciclina se redujo en un 25% y su vida media se prolongó en un 23% en los pacientes con insuficiencia moderada (Child Pugh B). Además, el clearance sistémico de la Tigeciclina se redujo en un 55% y su vida media se prolongó en un 43% en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).
En base al perfil farmacocinético de la Tigeciclina, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A y Child Pugh B). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), deberá reducirse la dosis de Tigeciclina a 100 mg seguida de 25 mg cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

severa (Child Pugh C), se recomienda precaución y monitoreo de la respuesta al tratamiento. (Véase en Posología y Forma de Administración, Pacientes con compromiso hepático).

Insuficiencia renal

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

Tigeciclina no se elimina por hemodiálisis. No es necesario ajustar la dosis de Tigeciclina en pacientes con compromiso renal o en pacientes bajo hemodiálisis (Véase en Posología y Forma de Administración, Pacientes con compromiso hepático).

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias farmacocinéticas significativas entre ancianos sanos (n=15, edad 65-75; n=13, edad >75) y sujetos más jóvenes (n=18) que recibieron una dosis única de 100 mg de Tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en base a la edad.

Niños

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

Dosis normalizada a 1 mg/kg Media ± DS de Tigeciclina Cmax y AUC en niños			
Edad (años)	N	Cmax (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Dosis única			
8 - 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Dosis múltiple			
8 - 11	42	1911± 3032	2404 ± 1000
*Dosis única AUC $_{0-\infty}$ y dosis múltiple AUC $_{0-12}$			

El AUC $_{0-12}$ objetivo en adultos tras las dosis recomendadas de 100 mg de carga y 50 mg cada 12 horas fue aproximadamente 2500 ng●h/ml. El análisis farmacocinético de la población de ambos estudios identificó el peso corporal, como una covariable que afecta al aclaramiento de la tigeciclina en niños de 8 años de edad y mayores. Por tanto, es probable que un pauta posológica de 1,2 mg/kg de tigeciclina cada 12 horas (hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas) para niños de 8 a <12 años de edad y de 50 mg cada 12 horas para adolescentes de 12 a <18 años de edad, produzca exposiciones comparables a las observadas en adultos con la pauta aprobada. En estos estudios, en algunos niños se observaron valores de Cmax superiores a los de los adultos. Por consiguiente, se debe prestar atención a la velocidad de perfusión de la tigeciclina en niños y adolescentes.

Sexo

En un análisis combinado de 38 mujeres y 298 hombres que participaron en estudios farmacológicos clínicos, no se observaron diferencias significativas en el clearance medio (±DS) de la Tigeciclina entre las mujeres (20,7 ± 6,5 l/h) y los hombres (22,8 ± 8,7 l/h). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en base al sexo.

Raza

En un análisis combinado de 73 sujetos asiáticos, 53 de raza negra, 15 hispanoamericanos, 190 caucásicos y 3 sujetos clasificados como “otros” que participaron en estudios farmacológicos clínicos, no se observaron diferencias significativas en el clearance medio (±DS) de la Tigeciclina entre los sujetos asiáticos (28,8 ± 8,8 l/h), negros (23,0 ± 7,8 l/h), hispanoamericanos (24,3 ± 6,5 l/h), caucásicos (22,1 ± 8,9 l/h) y “otros” sujetos (25,0 ± 4,8 l/h). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en base a la raza.

Peso

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

DATOS PRECLÍNICOS

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

Se observó una alteración de la coloración ósea irreversible en ratas después de dos semanas de tratamiento. Los resultados de estudios en animales indican que la tigeciclina atraviesa la placenta y se localiza en los tejidos fetales. En estudios de toxicidad sobre la reproducción, se ha observado una disminución del peso fetal en ratas y conejos (asociada con un retraso de la osificación) tratados con tigeciclina.

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

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

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

En los estudios en animales, la administración intravenosa en bolo de tigeciclina se ha asociado a una liberación de histamina. Estos efectos fueron observados en exposiciones de 14 y 3 veces la dosis diaria del ser humano, basadas en el AUC de ratas y perros respectivamente.

No se observó ninguna evidencia de fotosensibilidad en ratas después de la administración de tigeciclina.

POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO

Adultos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis recomendada para adultos consiste en una dosis inicial de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días. La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad, el sitio de la infección y la respuesta
clínica del paciente.

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

Tigeciclina solo se debe utilizar para el tratamiento de pacientes de 8 años de edad y mayores, después de haber consultado a un médico con la debida experiencia en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Niños de 8 a <12 años de edad: 1,2 mg/kg de tigeciclina por vía intravenosa cada 12 horas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días.

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

La seguridad y eficacia de Tigeciclina no se ha establecido en niños menores de 8 años. No se dispone de datos. Tigeciclina no se debe utilizar en niños menores de 8 años ya que puede producir decoloración en la dentadura.

Pacientes con compromiso renal:

No es necesario ajustar la dosis de Tigeciclina en pacientes con compromiso renal o en pacientes bajo hemodiálisis. (Véase Farmacocinética, Insuficiencia renal)

Pacientes con compromiso hepático:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con compromiso hepático leve a moderado. En base al perfil farmacocinético de la Tigeciclina en pacientes con compromiso hepático severo, deberá modificarse la dosis de Tigeciclina a 100 mg seguida de 25 mg cada 12 horas. Se recomienda precaución y monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática severa. (Véase Farmacocinética, Insuficiencia hepática).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración:

Tigeciclina se debe administrar únicamente mediante perfusión intravenosa durante 30-60 minutos. En el caso de los pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración.

Preparación:

El polvo liofilizado debe reconstituirse con 5,3 ml de solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9 %, USP o solución parenteral de dextrosa al 5 %, USP o solución parenteral de Ringer-lactato USP para obtener una concentración de 10 mg/ml de Tigeciclina. El frasco ampolla deberá moverse suavemente hasta que el polvo se disuelva.

Extraer 5 ml de la solución reconstituida del frasco ampolla y agregarlos a una bolsa IV de 100 ml para infusión. Para la preparación de una dosis de 100 mg, emplear dos frascos ampolla para la reconstitución agregándolos a una bolsa IV de 100 ml. (Nota: El frasco ampolla contiene un 6 % de excedente. Por lo tanto, 5 ml de solución reconstituida equivalen a 50 mg del medicamento). La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja, de lo contrario, deberá descartarse. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por partículas y decoloración (por ejemplo, verde o negro) antes de su administración cuando la solución y el envase lo permitan. Una vez reconstituida, la Tigeciclina puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco ampolla y el tiempo restante en la bolsa IV).

La Tigeciclina mezclada con solución parenteral de cloruro de sodio 0,9 %, USP o solución parenteral de dextrosa 5 % USP, también puede conservarse en la heladera entre 2 ºC y 8 ºC durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida a la bolsa IV.

La Tigeciclina puede administrarse por vía endovenosa a través de una línea dedicada o un sitio en Y. Si se utiliza la misma línea intravenosa para la infusión sucesiva de varios medicamentos, deberá enjuagarse la línea antes y después de la infusión de Tigeciclina con solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9 % USP, o de dextrosa al 5 % USP. La inyección deberá prepararse con una solución para infusión compatible con Tigeciclina o con cualquier otro medicamento o medicamentos administrados a través de esta línea en común. (Véase Compatibilidades, incompatibilidades).

Compatibilidades, incompatibilidades:

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9 %, USP, solución parenteral de dextrosa al 5%, USP y solución parenteral de Ringer-lactato, USP.

La Tigeciclina es compatible con los siguientes medicamentos o diluyentes cuando se utiliza con solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9 %, USP o solución parenteral de dextrosa al 5%, USP y se administra simultáneamente a través de la misma línea: Amicacina, Dobutamina, Clorhidrato de Dopamina, Gentamicina, Haloperidol, Ringer-lactato, Clorhidrato de Lidocaína, Metoclopramida, Morfina, Norepinefrina, Piperacilina/Tazobactam (formulación con EDTA), Cloruro de Potasio, Propofol, Clorhidrato de Ranitidina, Teofilina y Tobramicina.

Los siguientes medicamentos no deben administrarse simultáneamente a través de la misma línea con Tigeciclina: Anfotericina B, Anfotericina B complejo lipídico y Diazepam, Esomeprazol y Omeprazol.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

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

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

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

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

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

Colitis Pseudomembranosa: La colitis pseudomembranosa ha sido asociada con casi todos los antibióticos y su severidad puede variar desde leve hasta poner en peligro la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Alteraciones dentarias: El empleo de Tigeciclina durante el desarrollo dentario (segunda mitad del embarazo, lactancia e infancia hasta los 8 años de edad) puede causar decoloración permanente de los dientes (amarillo, gris, marrón). Los resultados de los estudios con Tigeciclina en ratas demostraron decoloración ósea. Tigeciclina no debe emplearse durante la dentición, salvo que otros medicamentos no sean probablemente eficaces o estén contraindicados.

PRECAUCIONES

Generales:

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

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

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

Coagulopatía: La tigeciclina puede prolongar tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Además, se ha notificado Hipofibrinogenemia con el uso de la tigeciclina. Por lo tanto, los parámetros de coagulación de la sangre, como el TP u otras pruebas de coagulación adecuadas, incluido el fibrinógeno en sangre, se deben vigilar antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y de manera regular durante el tratamiento. Se recomienda atención especial en pacientes gravemente enfermos y en pacientes que también usan anticoagulantes.

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

En los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de IPTBc, el tipo de infección más común entre los pacientes tratados con tigeciclina fue la celulitis (58,6 %), seguida por los abscesos mayores (24,9%). No se incluyeron pacientes con enfermedad subyacente grave, tales como pacientes inmunodeprimidos, pacientes con infecciones de úlceras de decúbito o pacientes con infecciones que requieren más de 14 días de tratamiento (por ejemplo, fascitis necrotizante). Así mismo, se incluyó un número limitado de pacientes con factores co-mórbidos tales como diabetes (25,8%), enfermedad vascular periférica (10,4%), abuso de sustancias por vía intravenosa (4,0%) e infección por VIH (1,2%). Se dispone también de una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteriemia concurrente (3,4%). Por consiguiente, se aconseja tener precaución cuando dichos pacientes sean tratados. Los resultados obtenidos en un ensayo realizado en pacientes con infección de pie diabético
mostraron que tigeciclina era menos eficaz que el comparador por lo que no se recomienda el uso de tigeciclina en estos pacientes.

En los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de IIAc, el tipo de infección más común entre los pacientes tratados con tigeciclina fue apendicitis complicada (50,3%). Otros diagnósticos menos frecuentes fueron colecistitis complicada (9,6%), perforación del intestino (9,6%), absceso intraabdominal (8,7%) y perforación de úlcera gástrica o duodenal (8,3%), peritonitis (6,2%) y diverticulitis complicada (6,0%). De estos pacientes, un 77,8% presentó peritonitis aparente en la exploración quirúrgica. Así mismo, el número de pacientes con enfermedad subyacente grave, tales como pacientes inmunodeprimidos, pacientes con puntuación > 15 en la escala APACHE II (3,3%), o con abscesos intra-abdominales múltiples quirúrgicamente confirmados (11,4%) fue limitado. Existe también una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteriemia concurrente (5,6%).

Por tanto, debe tenerse precaución cuando dichos pacientes sean tratados.

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

El efecto de la colestasis sobre la farmacocinética de tigeciclina no ha sido debidamente establecido.

Dado que la excreción biliar supone aproximadamente el 50 % de la excreción total de tigeciclina, los pacientes que presentan colestasis deben ser cuidadosamente monitorizados.

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

Población pediátrica: La experiencia clínica en el uso de la tigeciclina para el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos de 8 años o más, es muy limitada. Por este motivo, el uso en niños se debe limitar a aquellas situaciones clínicas en las que no se disponga de un tratamiento antibacteriano alternativo. Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas muy frecuentes en niños y adolescentes. Se debe prestar atención a la posible aparición de deshidratación. En el caso de los pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración. El dolor abdominal es una reacción adversa tan frecuente en niños como en adultos. Puede ser un síntoma de pancreatitis. Si desarrolla pancreatitis, el tratamiento con tigeciclina se debe interrumpir.

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

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

Uso en embarazo:

La Tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los resultados de los estudios en animales indican que la Tigeciclina cruza la barrera placentaria y se detecta en tejidos fetales. Se ha observado disminución del peso fetal en ratas y conejos (con retardos asociados en la osificación) y pérdida fetal en conejos con la Tigeciclina.

La Tigeciclina no demostró ser teratógena en ratas o conejos. En estudios preclínicos de seguridad, la Tigeciclina marcada con C^{14} cruzó la placenta, siendo detectada en tejidos y estructuras óseas fetales. La administración de Tigeciclina estuvo asociada con reducciones leves en el peso fetal y mayor incidencia de anomalías esqueléticas menores (retardos en la osificación) en ratas y conejos expuestos a 4,7 y 1,1 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el AUC, respectivamente. En dosificaciones de mínima toxicidad materna, se observó una mayor incidencia de pérdida fetal en conejos expuestos a 1,1 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el AUC.

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con Tigeciclina en mujeres embarazadas. La Tigeciclina debe administrase durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No se ha evaluado la administración de Tigeciclina durante el trabajo de parto y el parto.
Uso en lactancia:
Los resultados de los estudios en animales con Tigeciclina marcada con C^{14} indican que la Tigeciclina se excreta rápidamente a través de la leche de ratas amamantando. De acuerdo con la limitada biodisponibilidad oral de la Tigeciclina, la exposición sistémica a la Tigeciclina en la cría lactante como resultado de la exposición a través de la leche materna, es mínima o nula.
No se sabe si la Tigeciclina se excreta en la leche materna en seres humanos. Debido a que muchas drogas pasan a la leche materna, se recomienda precaución al administrar Tigeciclina a mujeres en período de lactancia. (Véase advertencias).
Uso en geriatría:
Del total de sujetos que recibieron Tigeciclina en los estudios clínicos de fase 3 (n=2514), 664 eran de 65 o más años y 288 de 75 años o mayores. Si bien no se observaron diferencias globales inesperadas en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los sujetos más jóvenes, no debe excluirse la posibilidad de una mayor sensibilidad a los eventos adversos en algunos ancianos.

Interacciones medicamentosas:
Digoxina: 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 el perfil farmacocinético de tigeciclina. Por tanto, no es necesario un ajuste de la dosis cuando se administra tigeciclina con digoxina.
Warfarina: La administración concomitante de Tigeciclina (100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas) y warfarina (dosis única de 25 mg) a sujetos sanos redujo el clearance de R-warfarina y S-warfarina en un 40 % y 23 % y aumentó el AUC en un 68 % y 29 %, respectivamente. La Tigeciclina no alteró significativamente los efectos de la warfarina sobre el aumento del índice internacional normalizado. Además, la warfarina no alteró el perfil farmacocinético de la Tigeciclina. Sin embargo, deberán realizarse controles del tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación si se administra Tigeciclina con warfarina.
Metabolismo enzimático: 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. 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.
Inhibidores de la calcineurina: El uso concomitante de tigeciclina con los inhibidores de la calcineurina, tales como tacrolimus o ciclosporina, puede conducir a un aumento de las concentraciones mínimas en suero de los inhibidores de la calcineurina. Por lo tanto, se deben monitorizar las concentraciones séricas del inhibidor de la calcineurina durante el tratamiento con tigeciclina para evitar la toxicidad del medicamento.
Basados en un estudio in vitro tigeciclina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). La administración de inhibidores de la P-gp (p.ej ketoconazol o ciclosporina) o inductores de la P-gp (p.ej rifampicina) pueden afectar a la farmacocinética de tigeciclina.
Interferencia con pruebas de laboratorio y diagnósticas:
No se han informado interacciones farmacológicas con las pruebas de laboratorio.
Abuso y dependencia:
No se ha demostrado abuso n dependencia del fármaco, considerándose improbables.
Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar máquinas: La Tigeciclina puede provocar mareos (véase Reacciones adversas), lo cual podría afectar la capacidad para manejar vehículos y/o operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS
La incidencia prevista de reacciones adversas se clasificó en las siguientes categorías de frecuencia Muy frecuentes: ≥ 1/10, Frecuentes: ≥1/100 a <1/10, Poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100, Raras: ≥1/10.000 a <1/1.000, Frecuencia desconocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles.
El número total de pacientes con Infecciones de piel y partes blandas e infecciones intraabdominales complicadas tratados con tigeciclina en ensayos clínicos de fase 3 y 4 fue de 2.393. Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron una vez iniciado el tratamiento y relacionadas con el medicamento fueron náuseas (21%) y vómitos (13%). Dichas reacciones fueron reversibles, sucedieron de forma temprana (entre los días 1-2 del tratamiento), y fueron generalmente de intensidad leve o moderada. Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con tigeciclina, se han notificado las siguientes reacciones adversas:
Infecciones e infestaciones
Frecuentes: Sepsis/shock séptico, neumonía, abscesos, infecciones.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático
Frecuentes: Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, prolongación del tiempo de protrombina.
Poco frecuentas: Trombocitopenia, aumento del RIN (cociente internacional normatizado)
Rara: Hipofibrinogenemia
Trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia desconocida: Reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del metabolismo y la nutrición
Frecuentes: Hipoglucemia, Hipoproteinemia
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: mareo
Trastornos vasculares
Frecuentas: Flebitis
Poco frecuentes: tromboflebitis
Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, anorexia.
Poco frecuentes: pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: Aumento de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, hiperbilirrubinemia.
Poco frecuentes: Ictericia, daño hepático generalmente colestásico.
Frecuencia desconocida: Fallo hepático.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Frecuentas: prurito, erupción cutánea
Frecuencia desconocida: reacciones cutáneas graves, incluido Síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Frecuentes: problemas de cicatrización, reacción en el lugar de la inyección, cefalea
Poco frecuentes: inflamación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección y flebitis en el lugar de la inyección.
Exploraciones complementarias
Frecuentes: aumento de amilasa en suero, aumento de nitrógeno ureico en sangre.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Efectos de clase de los antibióticos
Se han observado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede oscilar de leve a potencialmente letal. Proliferación de microorganismos no sensibles, incluidos hongos.
Efecto de clase de las tetraciclinas
Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Las reacciones adversas causadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis, y acción anti anabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia. La tigeciclina puede asociarse a una coloración permanente de los dientes en humanos, si se utiliza durante el desarrollo de la dentición. En los ensayos clínicos con infecciones de piel y partes blandas complicadas e infecciones intraabdominales complicadas, de fase 3 y 4, las reacciones adversas graves relacionadas con infecciones se notificaron con mayor frecuencia entre los sujetos tratados con tigeciclina (7,1 %) que entre los tratados con fármacos comparadores (5,3 %). Se observó una diferencia significativa en la incidencia de sepsis/shock séptico en el grupo de tigeciclina (2,2 %) frente al grupo comparador (1,1%).
La frecuencia de alteraciones de AST y de ALT durante el período postratamiento fue mayor entre los pacientes tratados con tigeciclina que entre los pacientes tratados con fármaco comparador. En estos últimos, las alteraciones ocurrieron más a menudo durante el tratamiento. En todos los ensayos clínicos de fase 3 y 4 realizados en infecciones de piel y partes blandas complicadas e infecciones intraabdominales complicadas, se produjeron un 2,4 % de muertes (54/2216) entre los pacientes que recibieron tigeciclina y un 1,7 % (37/2206) en los pacientes que recibieron tratamiento con comparadores activos.
Población pediátrica
Los datos de seguridad disponibles a partir de dos estudios farmacocinéticos son muy escasos. No se observó ningún evento nuevo o inesperado relacionado con la seguridad de
tigeciclina en estos estudios.
En el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis únicas ascendentes, se evaluó la seguridad de la tigeciclina en 25 niños de edades comprendidas entre 8 y 16 años que se habían recuperado recientemente de una infección. El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 25 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos.
La seguridad de la tigeciclina también se evaluó en el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis múltiples ascendentes en el que participaron 58 niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con infecciones de piel y partes blandas complicadas (n=15), e infecciones intraabdominales complicadas (n=24) o neumonía adquirida en la comunidad (n=19). El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 58 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos, con excepción de las náuseas (48,3 %), vómitos (46,6 %) y aumento de la lipasa en suero (6,9%), que se notificaron con mayor frecuencia en niños que en adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN
No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con Tigeciclina. La administración endovenosa de Tigeciclina en una dosis única de 300 mg durante 60 minutos a voluntario sanos produjo una mayor incidencia de náuseas y vómitos. En estudios de toxicidad de dosis únicas IV levados a cabo con Tigeciclina en ratones, la dosis letal media (DL_{50}) estimada fue de 124 mg/Kg en machos y de 98 mg/Kg en hembras. En ratas, la DL_{50} estimada fue de 106 mg/Kg para ambos sexos. La Tigeciclina no es eliminada en cantidades significativas por 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/ 2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

PRESENTACION:
Estuches conteniendo:
10 Frascos ampolla de uso exclusivo hospitalario.
25 Frascos ampolla de uso exclusivo hospitalario.
50 Frascos ampolla de uso exclusivo hospitalario.

MODO DE CONSERVACION
Antes de reconstituir: Almacenar a temperatura ambiente entre 15 ºC y 30 ºC. No congelar.
Después de reconstituir: La Tigeciclina puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco ampolla y el tiempo restante en la bolsa IV). La Tigeciclina mezclada con solución parenteral de cloruro de odio al 0,9 %, USP o solución parenteral de dextrosa al 5 %, USP también puede conservarse en la heladera entre 2 ºC y 8 ºC durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución a la bolsa IV.
La solución reconstituida debe transferirse y diluirse luego para infusión IV.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N º
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A.
Bogota 3925– Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina.
Director Técnico: Roberto Tamanaha – MN Nº 7.711 – Farmacéutico
Fecha de última revisión: 22/05/2021

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

FERRETTI Pablo Alberto
CUIL 20229921208

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

Buenos Aires, 12 DE JULIO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 4902

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59486

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7046

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TIGECICLINA PHARMAVIAL

Nombre Genérico (IFA/s): TIGECICLINA

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: LIOFILIZADO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TIGECICLINA 50 mg

Excipiente (s)
ACIDO CLORHIDRICO 10 % V/V 5,0 ajuste a pH HIDROXIDO DE SODIO 10 % P/V 5,0 ajuste a pH LACTOSA MONOHIDRATO 100 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA DE 5 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 25 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15º C hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE POR 24 HORAS (HASTA 6 HORAS EN EL FRASCO AMPOLLA Y EL TIEMPO RESTANTE EN LA BOLSA IV). LA TIGECICLINA MEZCLADA CON SOLUCIÓN PARENTERAL DE CLORURO DE ODIO AL 0,9 %, USP O SOLUCIÓN PARENTERAL DE DEXTROSA AL 5 %, USP TAMBIÉN PUEDE CONSERVARSE EN LA HELADERA ENTRE 2 ºC Y 8 ºC DURANTE 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

HORAS DESPUÉS DE LA TRANSFERENCIA INMEDIATA DE LA SOLUCIÓN A LA BOLSA IV.

LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA DEBE TRANSFERIRSE Y DILUIRSE LUEGO PARA INFUSIÓN IV.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01AA12

Acción terapéutica: ANTIBACTERIANO PARA USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: La tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos citados en los siguientes cuadros clínicos en pacientes adultos. Infecciones complicadas de piel y faneras causadas por Escherichia coli, Enterococcus faecalis (sólo aislados sensibles a la vancomicina), Staphylococcus aureus (aislados sensibles y resistentes a la meticilina), Streptococcus agalactiae, grupo Streptococcus anginosus (incluye S. anginosus, S. intermedius y S. constellatus), Streptococcus pyogenes y Bacteroides fragilis. Infecciones intraabdominales complicadas causadas por Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis (sólo aislados sensibles a la vancomicina), Staphylococcus aureus (sólo aislados sensibles a la meticilina), grupo Streptococcus anginosus (incluye S. anginosus, S. intermedius y S. constellatus), Bacteroides fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens y Peptostreptococcus micros. Neumonía adquirida en la comunidad, causada por Streptococcus pneumoniae (aislados sensibles a penicilina), incluyendo casos con bacteremia concurrente, Haemophilus influenzae (aislados beta-lactamasa negativos) y Legionella pneumophila. Tigeciclina no está indicado para el tratamiento de infecciones de pie diabético. Un ensayo clínico no logró demostrar la no-inferioridad de tigeciclina para el tratamiento de infecciones de pie diabético. Tigeciclina no está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o neumonía asociada a ventilación. En un ensayo clínico comparativo, se reportó mayor mortalidad y disminución de la eficacia en pacientes tratados con Tigeciclina. Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la eficacia de éste y otros antibióticos, la Tigeciclina deberá emplearse únicamente para tratar infecciones comprobadas o con alta

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

probabilidad de ser causadas por bacterias sensibles. Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas oficiales locales (por ejemplo, WHONET y/o datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos, al momento de prescribir Tigeciclina Pharmavial. Deberán obtenerse muestras adecuadas para análisis bacteriológicos a los efectos de aislar e identificar los microorganismos patógenos y determinar su sensibilidad a la Tigeciclina. Una vez obtenidos el cultivo y la información de sensibilidad, los mismos deberán ser considerados para determinar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dichos datos, la epidemiología bacteriana y los patrones de sensibilidad locales, contribuirán para la selección empírica del tratamiento.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO	1.045/12	BOGOTA 3925	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO	1.045/12	BOGOTA 3925	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO	1.045/12	BOGOTA 3925	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000224-15-7

anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-