



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4941

BUENOS AIRES, **30 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010940-09-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RICHET S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463, los Decretos 9.763/64, 1.890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4941

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RFM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4941

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TIGECICLINA RICHET y nombre/s genérico/s TIGECICLINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS RICHET S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 4941

CERTIFICADO N° . con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-010940-09-5

DISPOSICIÓN N°:

4941

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4941

Nombre comercial: TIGECICLINA RICHET

Nombre/s genérico/s: TIGECICLINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TERRERO 1251/53/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a
continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: TIGECICLINA RICHET.

Clasificación ATC: J01AA12.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS
SIGUIENTES INFECCIONES CAUSADAS POR CEPAS SENSIBLES DE LOS
MICROORGANISMOS CITADOS EN LOS SIGUIENTES CUADROS CLINICOS EN
PACIENTES ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS. INFECCIONES COMPLICADAS DE



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4941

LA PIEL Y FANERAS CAUSADAS POR ESCHERICHIA COLI, ENTEROCOCCUS FAECALIS (SOLO AISLADOS SENSIBLES A LA VANCOMICINA), STAPHYLOCOCCUS AUREUS (AISLADOS SENSIBLES Y RESISTENTES A 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 (SOLO AISLADOS SENSIBLES A LA VANCOMICINA), STAPHYLOCOCCUS AUREUS (SOLO AISLADOS SENSIBLES A METICILINA), GRUPO STREPTOCOCCUS ANGINOSUS (INCLUYE S. ANGINOSUS, S. INTERMEDIUS Y S. CONSTELLATUS), BACTEROIDES FRAGILIS, BACTEROIDES THETA IOTAOMICRON, BACTEROIDES UNIFORMIS, BACTEROIDES VULGATUS, CLOSTRIDIUM PERFRINGENS Y PEPTOSTREPTOCOCCUS MICROS. DEBERÁN OBTENERSE MUESTRAS ADECUADAS PARA ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS A LOS EFECTOS DE AISLAR E IDENTIFICAR LOS MICROORGANISMOS PATÓGENOS Y DETERMINAR SU SENSIBILIDAD A TIGECICLINA. TIGECICLINA PUEDE ADMINISTRARSE COMO TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL ANTES DE CONOCER LOS RESULTADOS DE ESTOS ANÁLISIS. PARA REDUCIR EL DESARROLLO DE BACTERIAS RESISTENTES AL MEDICAMENTO Y MANTENER LA EFICACIA DE ESTE Y OTROS ANTIBIOTICOS, TIGECICLINA SOLO DEBERÁ EMPLEARSE PARA TRATAR



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4941

INFECCIONES COMPROBADAS O CON ALTA PROBABILIDAD DE SER CAUSADAS POR BACTERIAS SENSIBLES. UNA VEZ OBTENIDO EL CULTIVO Y LA INFORMACIÓN DE SENSIBILIDAD, LOS MISMOS DEBERÁN SER CONSIDERADOS PARA DETERMINAR O MODIFICAR EL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO. EN AUSENCIA DE DICHS DATOS, LA EPIDEMIOLOGIA BACTERIANA Y LOS PATRONES DE SENSIBILIDAD LOCALES, CONTRIBUIRAN PARA LA SELECCIÓN EMPIRICA DEL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 50 mg de TIGECICLINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIGECICLINA 50 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 100 mg, ACIDO CLORHIDRICO Y/O HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH= 4,5.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: INYECTABLE IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMINIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASES CON 10, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DESDE 20° A 25° C.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

h
h

4941


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.




Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°


4941
DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

TIGECICLINA RICHET®

TIGECICLINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Tigeciclina 50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Ácido clorhídrico/Hidróxido de sodio, c.s.p para ajustar el pH.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico de amplio espectro.

INDICACIONES:

La Tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos citados en los siguientes cuadros clínicos en pacientes adultos mayores de 18 años:

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



thetaitaomicron; Bacteroides uniformis; Bacteroides vulgatus; Clostridium perfringens y Peptostreptococcus micros.

Deberán obtenerse muestras adecuadas para análisis microbiológicos a los efectos de aislar e identificar los microorganismos patógenos y determinar su sensibilidad a Tigeciclina. Tigeciclina Richet® puede administrarse como tratamiento empírico inicial antes de conocer los resultados de estos análisis.

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

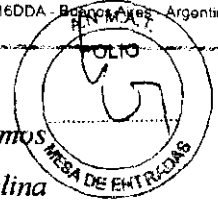
Una vez obtenido el cultivo y la información de sensibilidad, los mismos deberán ser considerados para determinar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dichos datos, la epidemiología bacteriana y los patrones de sensibilidad locales, contribuirán para la selección empírica del tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGIA:

Mecanismo de acción:

La Tigeciclina, un antibiótico glicilclínico, 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 de 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 eflujo. Por consiguiente, la tigeciclina ha demostrado actividad in vitro o in vivo frente a un amplio espectro de bacterias patógenas. No se ha observado resistencia cruzada entre





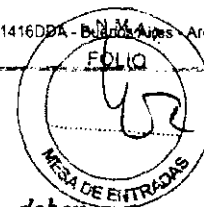
tigeciclina y otros antibióticos. En estudios in vitro no se observaron antagonismos entre tigeciclina y otros antibióticos comúnmente utilizados. En general la tigeciclina es bacteriostática. Con 4 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), se observó una reducción de 2 log en el recuento de colonias 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.

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 los métodos de dilución (caldo, agar o microdilución) o métodos equivalentes con concentraciones estandarizadas de inóculos y de tigeciclina. En las pruebas por el método de dilución en caldo para microorganismos aerobios, la CIM debe determinarse en medios de prueba frescos (< 12 horas). Los valores de las CIM deben interpretarse conforme a los criterios señalados en la Tabla 1.

Técnicas de difusión:

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



Técnicas para anaerobios:

Las pruebas de sensibilidad de las bacterias anaerobias con Tigeciclina deben efectuarse por el método de dilución en agar debido a que no se han establecido los parámetros de Control de Calidad para la dilución en caldo.


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

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

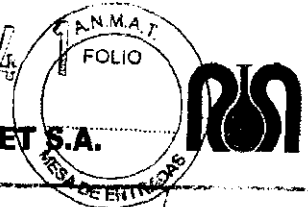
^a La ausencia actual de aislados resistentes imposibilita definir otros resultados fuera de "Sensible". Los aislados que arrojen resultados de CIM indicativos de "No sensible" deberán someterse al laboratorio de referencia para pruebas adicionales.

^b La tigeciclina tiene menor actividad in vitro contra *Morganella spp.*, *Proteus spp.*, y *Providencia spp.*

^c Dilución en agar.


 LABORATORIOS RICHEL S.A.
 HORACIO AL. LINCOLLOTTI
 FARMACIA N° 3 - M.N. 19.264
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N. 11.216.539

494


LABORATORIOS RICHEL S.A.

TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Rot.) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - Web www.richel.com - E-mail: lab@richel.com - TRES ARROYOS 1829 - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina


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 de CIM indicados en la Tabla 2. Cuando se emplea el método de difusión en disco impregnado con 15 µg de tigeciclina, los laboratorios deberán utilizar los criterios de la Tabla 2 para determinar las cepas de control de calidad.

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

Microorganismo de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima (µg/ml)	Difusión en disco (diámetros de zona de mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	No aplicable	20 - 25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,03 - 0,25	No aplicable
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,03 - 0,25	20 - 27
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,03 - 0,12	No aplicable
<i>Pseudomona aeruginosa</i> ATCC 27853	No aplicable	9 - 13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,016 - 0,12	23 - 29
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06 - 0,5	23 - 31
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 49226	No aplicable	30 - 40


 LABORATORIOS RICHEL S.A.

<i>Bacteroides fragilis</i> ^a ATCC 25285	0,12 - 1	No aplicable
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ^a ATCC 29741	0,5 - 2	No aplicable
<i>Eubacterium lentum</i> ^a ATCC 43055	0,06 - 0,5	No aplicable
<i>Clostridium difficile</i> ATCC 70057	0,12 - 1	No aplicable

ATC: American Type Culture Collection

^a: difusión en agar

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográfica y temporalmente para las especies seleccionadas, por lo que es aconsejable obtener información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones severas. La información a continuación proporciona sólo una orientación aproximada sobre la probabilidad de que el microorganismo sea o no sensible a tigeciclina:

Susceptibles:

Aerobios grampositivos:

Enterococcus avium

Enterococcus casseliflavus

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

Enterococcus faecalis (incluye cepas resistentes a vancomicina)

Enterococcus faecium (incluye cepas sensibles y resistentes a vancomicina)

Enterococcus gallinarum

Listeria monocitogenes

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

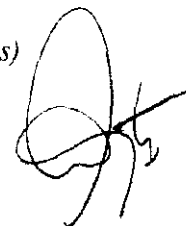
Staphylococcus epidermidis (incluye cepas sensibles y resistentes a meticilina)

Staphylococcus haemolyticus

*Streptococcus agalactiae**

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

*Streptococcus pyogenes**



4941



LABORATORIOS RICHEL S.A.

TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Rot.) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - Web: www.richet.com - E-mail: lab@richet.com - TRFS ARROYOS 1829 - Cód. Postal C1416BBA - Buenos Aires - Argentina

*Streptococcus pneumoniae** (aislados sensibles a penicilina)

Streptococcus pneumoniae (aislados resistentes a penicilina)

Estreptococos del grupo viridans

Aerobios gramnegativos:

Complejo Acinetobacter calcoaceticus/baumannii

Aeromonas hydrophila

*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli** (incluidas cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido [BLEE])

Haemophilus influenzae

Haemophilus para influenzae

*Klebsiella oxytoca**

*Kebsiella pneumoniae** (incluidas cepas productoras de BLEE)

Klebsiella pneumoniae (incluidas cepa productoras de Amp C)

*Legionella pneumophila**

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria gonorrhoeae

Neiseria meningitidis

Pasteurella multocida

Salmonella enterica serotipo Enteritidis

Salmonella enterica serotipo Paratyphi

Salmonella enterica serotipo Typhi

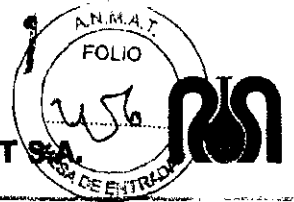
Salmonella enterica seroticoTyphimurium

Shigella boydii

Shigella dysenteriae

LABORATORIOS RICHEL S.A.
DR. ANTONIO LANZELLOTTI
CALLE ARROYOS 1829 P.M.B. 10.264

4947



LABORATORIOS RICHEL S.A.

TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Rot.) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - Web: www.richel.com - E-mail: lab@richel.com - TRES ARROYOS 1829 - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina

Shigella flexneri

Serratia marcescens

Shigella sonnei

Stenotrophomonas maltophilia

Bacterias anaerobias:

*Bacteroides fragilis**

Bacteroides distasonis

Bacteroides ovatus

*Bacteroides thetaotaomicron**

*Bacteroides uniformis**

*Bacteroides vulgatus**

Clostridium difficile

*Clostridium perfringens**

Peptostreptococcus spp.

*Peptostreptococcus micros**

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Bacterias atípicas:

*Chlamydia pneumoniae**

Mycobacterium abscessus

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

*Mycoplasma pneumoniae**

* Se ha demostrado eficacia clínica frente a aislados sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

LABORATORIOS RICHEL S.A.
HERNADIO E. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 15.264
DIRECTOR TÉCNICO

Resistentes:

Aerobios gramnegativos:

Pseudomona aeruginosa

Bacterias anaerobias:

No se han hallado especies naturales intrínsecamente resistentes a tigeciclina.

Resistencia:

No se ha observado resistencia cruzada entre tigeciclina y otros antibióticos.


La tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas, la protección ribosómica y la bomba de expulsión.

En estudios in vitro no se han observado antagonismos entre tigeciclina y otras clases de antibióticos comúnmente utilizados.

FARMACODINAMIA:

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 (2g IV cada 12 horas) durante 5 a 14 días. Se incluyeron pacientes con infecciones complicadas de tejido blando profundo, como infección de heridas y celulitis (≥ 10 cm, que requerían cirugía/drenaje o con enfermedad subyacente complicada), abscesos mayores, úlceras infectadas y quemaduras. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de valuación de curación en la población co-primaria de pacientes clínicamente evaluables (CE) y por intención de tratamiento clínicamente modificada (ITc-m). Ver Tabla 3.



LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO S. LANZELLOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 18.264
DIRECTOR TÉCNICO

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)

^a100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

^bVancomicina (1 g IV cada 12 hora)/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: Índice de curación clínica por microorganismos patógenos en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas de piel y faneras^a.

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

<i>Bacteroides fragilis</i>	7/9 (77,8)	4/5 (80,0)
-----------------------------	------------	------------

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

Infecciones complicadas intraabdominales:

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



LABORATORIOS RICHEL S.A.
 HORACIO D. LANCELOTTI
 FARMACÉUTICO - M.N. 10.264
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N. 11.200.539

Tabla 5: Índices de cura clínica de dos estudios centrales en infecciones intraabdominales complicadas:

	<i>Tigeciclina^a</i> n/N (%)	<i>Imipenem/Cilastatina^b</i> n/N (%)
<i>Integrado</i>		
<i>ME</i>	441/512 (86,1)	442/513 (86,2)
<i>ITm-m</i>	506/631 (80,2)	514/631 (81,5)
<i>Estudio 301</i>		
<i>ME</i>	199/247 (80,6)	210/255 (82,4)
<i>ITm-m</i>	227/309 (73,5)	244/312 (78,2)
<i>Estudio 306</i>		
<i>ME</i>	242/265 (91,3)	232/258 (89,9)
<i>ITm-m</i>	279/322 (86,6)	270/319 (84,6)

^a100 mg iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

^bImipenem/Cilastatina (500 mg cada 6 horas)

La tabla 6 presenta los índices de curación clínica, por microorganismos patógenos, en la evaluación de curación de pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas intraabdominales.

Tabla 6: Índices de curación clínica por microorganismos patógenos en pacientes microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas intraabdominales^a

<i>Microorganismo patógeno</i>	<i>Tigeciclina</i> n/N (%)	<i>Imipenem/Cilastatina</i> n/N (%)
<i>Citrobacter freundii</i>	12/16 (75,0)	3/4 (75,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	15/17 (88,2)	16/17 (94,1)
<i>Escherichia coli</i>	284/336 (84,5)	297/342 (86,8)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20 (95,0)	17/19 (89,5)

<i>Kebsiella pneumoniae</i> ^b	42/47 (89,4)	46/53 (86,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29/38 (76,3)	35/47 (74,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina ^f	26/28 (92,9)	22/24 (91,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina ^c	16/18 (88,9)	1/3 (33,3)
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> ^d	101/119 (84,9)	60/79 (75,9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	68/88 (77,3)	59/73 (80,8)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	36/41 (87,8)	31/36 (86,1)
<i>Bacteroides uniformis</i>	12/17 (70,6)	14/16 (87,5)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	14/16 (87,5)	4/6 (66,7)
<i>Clostridium perfringens</i>	18/19 (94,7)	20/22 (90,9)
<i>Peptostreptococcus micros</i>	13/17 (76,5)	8/11 (72,7)

^a Dos estudios centrales en infecciones complicadas intraabdominales y dos estudios de Fase 3 de bacterias resistentes.

^b Incluye aislados productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

^c Incluye casos de bacteriemia concomitante

^d Incluye *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*

***Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina (VRE) y *Staphylococcus aureus* resistentes a 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 el estudio 307.

El estudio 307 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principios activos, multicéntrico y multinacional que comparó tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con vancomicina (1 g IV cada 12 horas) para el

4949



LABORATORIOS RICHTER S.A.

TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Rot.) FAX (011) 4584-2255 / 4277 - Web: www.richtel.com - E-mail: lab@richtel.com - TRES ARROYOS 1829 - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina

tratamiento de infecciones debidas a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) con linezolid (600 mg IV cada 12 hora) para el tratamiento de infecciones debidas a *Enterococos* resistentes a vancomicina (VRE) durante 7 a 28 días. Se incluyeron pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de la 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 7 para MRSA y Tabla 8 para VRE.

Tabla 7: Índices de curación clínica del estudio 307^a de gérmenes resistentes para MRSA después de 7 a 28 días de tratamiento

	Tigeciclina ^b n/N (%)	Vancomicina ^c n/ (%)
<i>Estudio 307</i>		
<i>ME</i>	70/86 (81,4)	26/31 (83,9)
<i>Infecciones intra-abdominales complicadas</i>	13/14 (92,9)	4/4 (100,0)
<i>Infecciones complicadas de piel y faneras</i>	51/59 (86,4)	20/23 (87,0)
<i>ITm-m</i>	75/100 (75,0)	27/33 (81,8)
<i>Infecciones intra-abdominales complicadas</i>	13/15 (86,7)	5/6 (83,3)
<i>Infecciones complicadas de piel y faneras</i>	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

LABORATORIOS RICHTER S.A.
HORACIO B. LANCELOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.203.539



Tabla 8: Índices de curación clínica del Estudio 307^a de gérmenes resistentes para VRE después de 7 a 28 días de tratamiento

	<i>Tigeciclina^b</i> n/N (%)	<i>Linezolid^c</i> n/N (%)
<i>Estudio 307</i>		
<i>ME</i>	3/3 (100,0)	2/3 (66,7)
<i>Infecciones intra-abdominales complicadas</i>	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)
<i>Infecciones complicadas de piel y faneras</i>	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
<i>ITm-m</i>	3/8 (37,5)	2/3 (66,7)
<i>Infecciones intra-abdominales complicadas</i>	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
<i>Infecciones complicadas de piel y faneras</i>	1/2 (50,0)	2/2 (100,0)

^a El estudio incluyó a pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras y otras infecciones.

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

^c Linezolid (600 mg IV cada 12 horas)

Microorganismos patógenos gram-negativos resistentes

La tigeciclina ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de diversas infecciones serias (infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones) debidas a microorganismos patógenos gram-negativos resistentes en el Estudio 309.

El estudio 309 fue un estudio abierto, multicéntrico y multinacional que evaluó a la tigeciclina (dosis inicial IV de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas) para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes gram-negativos resistentes durante 7 a 28 días. Se incluyeron pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y faneras, neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones. La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de

evaluación de curación en la población co-primaria de pacientes microbiológicamente evaluable (ME) y por intención de tratar microbiológicamente modificada (ITm-m). Ver Tabla 9.

Tabla 9: Índice de curación clínica del estudio 309^a de gérmenes resistentes para gérmenes gram-negativos resistente después de 5 a 28 días de tratamiento

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

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

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

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

^d Excluye pacientes con control inadecuado del origen

Infecciones micobacterianas de crecimiento rápido:

En estudios clínicos sin grupos de control y en la experiencia de uso compasivo en 8 países, se administró Tigeciclina, junto con otros antibióticos, a 52 pacientes con infecciones micobacterianas de crecimiento rápido (la enfermedad pulmonar por *M. abscessus* fue la más frecuente). La duración media y mediana del tratamiento fue de aproximadamente 5½ meses y 3 meses, respectivamente (rango: 3 días a aproximadamente 3½ años). Alrededor de la mitad de los pacientes alcanzaron la 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 de los pacientes se necesitó reducir la dosis o suspender el tratamiento debido a náuseas, vómitos o anorexia.

FARMACOCINÉTICA:

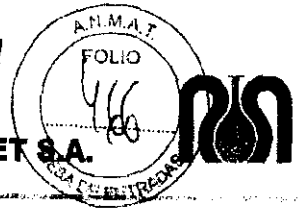
La tabla 10 presenta los parámetros farmacocinéticos medios de la tigeciclina para este régimen posológico después de dosis endovenosas únicas y múltiples.

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

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de tigeciclina

	Dosis única de 100 mg	Dosis múltiples de ° 50 mg cada 12 horas
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) ^a	1,45 (22%)	0,87 (27%)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) ^b	0,90 (30%)	0,63 (15%)
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	5,19 (36%)	-
AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	-	4,70 (36%)
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	-	0,13 (59%)
$t_{1/2}$ (h)	27,1 (53%)	42,4 (83%)
CL (l/h)	21,8 (40%)	23,8 (33%)

4941



LABORATORIOS RICHTER S.A.

TEL: (011) 4585-5555 / 5*29-5555 (Rot.) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - Web: www.richter.com - E-mail: lab@richter.com - TRES ARROYOS 1829 - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina

Cl_r (ml/min)	38,0 (82%)	51,0 (58%)
V_{ss} (L)	568 (43%)	639 (48%)

^a Infusión de 30 minutos^b Infusión de 60 minutos^c 100 mg iniciales seguidos d 50 mg cada 12 horas

AUC: área bajo la curva

Absorción:

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

Distribución:

La unión in vitro de la tigeciclina a las proteínas plasmáticas oscila entre aproximadamente el 71% y 89% en las concentraciones observadas en estudios clínicos (0,1 a 1,0 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 en la mayoría de los tejidos, con la mayor exposición en huesos, médula ósea, glándula tiroidea, riñón, bazo y glándula salival. En los seres humanos el volumen de distribución de la tigeciclina en estado estable alcanzó un promedio de 500 a 700 litros (7 a 9 litros/kg), lo cual indica que la tigeciclina se distribuye ampliamente por fuera del volumen plasmático y en los tejidos de los seres humanos.

Dos estudios examinaron el perfil farmacocinético en estado estable de la tigeciclina en tejidos o humores específicos de voluntarios sanos que recibieron 100 mg de tigeciclina seguidos de 50 mg cada 12 horas. En un estudio de lavado broncoalveolar, el AUC_{0-12h} (134 µg-h/ml) de la tigeciclina en células alveolares fue de aproximadamente 77,5 veces superior que el AUC_{0-12h} sérica de dichos sujetos y el AUC_{0-12h} (2,28 µg-h/ml) en el líquido epitelial fue de aproximadamente un 32 % más elevada que el AUC_{0-12h} sérica. En un estudio de ampollas de piel, AUC_{0-12h} (1,61 µg-h/ml) de la tigeciclina en



LABORATORIOS RICHTER S.A.
CALLE 14 N° 1000 TRES ARROYOS, BUENOS AIRES, ARGENTINA

14941

**LABORATORIOS RICHET S.A.**

TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Rol.) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - Web: www.richet.com - E-mail: lab@richet.com - TRES ARROYOS 1829 - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina

el líquido contenido en la ampolla fue aproximadamente un 26% inferior que el AUC_{0-12h} sérica de los sujetos.

En un estudio de dosis única, se administró 100 mg de tigeciclina a los sujetos antes de la cirugía programada o procedimiento médico para la extracción de tejido. Después de 4 horas de la administración de tigeciclina, se determinaron las concentraciones en tejido en las siguientes muestras tisulares y humorales: vesícula biliar, pulmón, colon, líquido sinovial y hueso. La tigeciclina alcanzó mayores concentraciones en tejidos versus suero en la vesícula biliar (38 veces superior, $n=6$), pulmón (3,7 veces, $n=5$), y colon (2,3 veces, $n=6$) e inferiores en el líquido sinovial (0,58 veces, $n=5$) y huesos (0,35 veces, $n=6$) en relación a las concentraciones séricas. No se ha determinado la concentración de tigeciclina en estos tejidos después de dosis múltiples.

Metabolismo:

La tigeciclina no se metaboliza en forma extensa. Los estudios in vitro con tigeciclina que emplearon microsomas hepáticos, porciones de hígado y hepatocitos humanos produjeron la formación de sólo mínimas cantidades de metabolitos. En hombres sanos que recibieron C^{14} tigeciclina, la tigeciclina fue el principal material marcado con C^{14} recuperado en la orina y heces, aunque también se observó presencia de un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina (cada uno en no más del 10% de la dosis administrada).

Eliminación:

La recuperación de la radioactividad total en heces y orina luego de la administración de C^{14} tigeciclina indica que el 59% de la dosis se elimina por excreción biliar/fecal y el 33% se excreta en la orina. Aproximadamente el 22% de la dosis total se excreta como tigeciclina inalterada en la orina. En síntesis, la vía principal de eliminación de tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada y sus metabolitos. La glucuronización y la excreción renal de tigeciclina inalterada son vías secundarias.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANFELLIOTTI

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 vió alterado en los pacientes con compromiso hepático leve. Sin embargo, el clearance sistémico de tigeciclina se redujo en un 25% y su vida media se prolongó un 23% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). Además, el clearance sistémico de la tigeciclina se redujo en un 55% y su vida media se prolongó en un 43% en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

En base al perfil farmacocinético de 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 hepática severa (Child Pugh C), se recomienda precaución y monitoreo de la respuesta al tratamiento. (Ver: Posología y Forma de administración. Pacientes con compromiso hepático).

Insuficiencia renal:

Un estudio de dosis única comparó seis pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min), cuatro pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina 2 horas antes de la hemodiálisis, 4 pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina después de la hemodiálisis y seis controles sanos. El perfil farmacocinético de tigeciclina no sufrió alteraciones significativas en ninguno de los grupos de pacientes con deterioro renal y la tigeciclina tampoco fue eliminada por la hemodiálisis. No es necesario ajustar la dosis de tigeciclina en pacientes con compromiso renal o en pacientes bajo hemodiálisis. (Ver: Posología y Forma de administración. Pacientes con compromiso renal).

Ancianos:

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

Niños:

No se ha establecido la farmacocinética de tigeciclina en pacientes menores de 18 años.

Sexo:

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

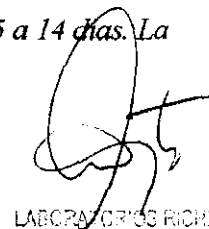
Raza:

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

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El régimen posológico recomendado de tigeciclina es una dosis inicial de 100 mg, seguido de 50 mg cada 12 horas. Las infusiones intravenosas (IV) de tigeciclina deberán administrarse durante aproximadamente 30 a 60 minutos cada 12 horas.

La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para infecciones complicadas de piel y faneras o para infecciones complicadas intraabdominales es de 5 a 14 días. La



duración del tratamiento dependerá de la severidad y localización de la infección y de la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Pacientes con compromiso renal:

No es necesario ajustar la dosis de tigeciclina en pacientes con compromiso renal o en paciente bajo hemodiálisis (Ver: Farmacocinética, Insuficiencia renal).

Pacientes con compromiso hepático:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con compromiso hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). En base al perfil farmacocinético de tigeciclina en pacientes con compromiso hepático severo (Child Pugh C), 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 (Child Pugh C). (Ver: Farmacocinética, Insuficiencia hepática).

Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en pacientes menores de 18 años y, por lo tanto, no se recomienda su administración en estos pacientes. (Ver: Advertencias).

Ancianos:

No se requieren ajustes posológicos en los ancianos (Ver: Empleo geriátrico).

Raza y sexo:

No se requieren ajustes posológicos en base a la raza o sexo. (Ver: Farmacocinética).

Forma de administración:

Infusión endovenosa.

Preparación:



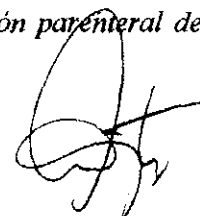
El polvo liofilizado debe reconstituirse con 5,3 ml de solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9%, USP o solución parenteral de dextrosa al 5%, USP o solución parenteral de Ringer-lactato USP para obtener una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina. El frasco ampolla deberá moverse suavemente hasta 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 la 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 de dextrosa 5% USP, también puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida a la bolsa IV.

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

Compatibilidades, incompatibilidades:

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución parenteral de cloruro de sodio 0,9% USP; solución parenteral de dextrosa 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 0,9% USP o solución parenteral de dextrosa 5% USP y se administra simultáneamente a través de la misma línea: amicacina, dobutamina, clorhidrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, Ringer-lactato, clorhidrato de lidocaina, 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.

CONTRAINDICACIONES:

La administración de tigeciclina está contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad a la tigeciclina. No administrar a menores de 18 años.

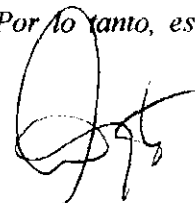
ADVERTENCIAS:

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

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

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.

La colitis pseudomembranosa ha sido asociada con casi todos los antibióticos y su severidad puede variar desde leve hasta poner en peligro la vida. Por lo tanto, es



importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos.

PRECAUCIONES:

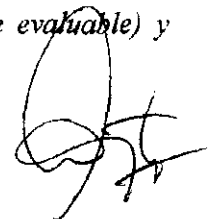
Generales:

Se recomienda precaución cuando se considere la monoterapia con tigeciclina en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas secundarias a perforación intestinal clínicamente aparente. En estudios en Fase 3 en infecciones intraabdominales complicadas (= 1642), 6 pacientes tratados con tigeciclina y 2 pacientes tratados con imipenem/cilastatina presentaron perforación intestinal y desarrollaron sepsis/shock séptico. Los 6 pacientes tratados con tigeciclina tuvieron mayores puntajes APACHE II (mediana 13) que los 2 pacientes tratados con imipenem/cilastatina (puntajes APACHE II = 4 y 6). Debido a las diferencias en los puntajes APACHE II basales entre los grupos de tratamiento y números totales bajos, no puede establecerse la relación de esta consecuencia con el tratamiento.

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

Como con otras tetraciclinas, pancreatitis ha sido reportada con el uso de tigeciclina.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tigeciclina en pacientes con neumonía intrahospitalaria. En un estudio en pacientes con neumonía intrahospitalaria, se distribuyó al azar a los pacientes para recibir tigeciclina (una dosis inicial de 100 mg y luego 50 mg cada 12 horas) o una droga comparativa. Además, se permitió a los pacientes recibir tratamiento coadyuvante especificado. El subgrupo de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica que recibió tigeciclina presentó índices de curación inferiores (47,9% versus 70,1% en la población clínicamente evaluable) y



mayor mortalidad (25/131 [19,1%] versus 15/122 [12,3%]) que los grupos comparativos.

Al igual que con otros antibióticos, el empleo de este medicamento puede provocar crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles resistentes, incluidos los hongos. Se deberá controlar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento. En caso de sobreinfecciones, se deberán instituir las medidas adecuadas.

La prescripción de tigeciclina en ausencia de una infección bacteriana comprobada o firmemente sospechada no es probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes al antibiótico.

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 teratogénica en ratas o conejos. En estudios preclínicos de seguridad, la tigeciclina marcada con C¹⁴ cruzó la placenta, siendo detectada en tejidos y estructuras óseas fetales. La administración de tigeciclina estuvo asociada con reducciones leves en el peso fetal y mayor incidencia de anomalías esqueléticas menores (retardos en la osificación) en ratas y conejos expuestos a 4,7 y 1,1 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el AUC. 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 administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.



Parto y trabajote parto:

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

Lactancia:

Los estudios en animales con tigeciclina marcada con C¹⁴ indican que la tigeciclina se excreta rápidamente a través de la leche de ratas amamantando. De acuerdo con la limitada biodisponibilidad oral de la tigeciclina, la exposición sistémica a la tigeciclina en la cría lactante como resultado de la exposición a través de la leche materna, es mínima o nula.

No se sabe si la tigeciclina se excreta en la leche materna en seres humanos. Debido a que muchas drogas pasan a la leche materna, se recomienda precaución al administrar tigeciclina a mujeres en periodo de lactancia. (Ver: Advertencias).

Empleo en pediatría:

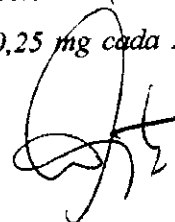
No se ha establecido la seguridad y eficacia de tigeciclina en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda su administración en pacientes menores de 18 años. (Ver: Advertencias).

Empleo en geriatría:

Del total de sujetos que recibieron tigeciclina en los estudios clínicos de Fase 3 (n=2514), 664 eran de 65 o más años y 288 de 75 años o mayores. Si bien no se observaron diferencias globales inesperadas en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los sujetos más jóvenes, no debe excluirse la posibilidad de una mayor sensibilidad a los eventos adversos en algunos ancianos.

INTERACCIONES:

En un estudio de interacción farmacológica se coadministró tigeciclina (100mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0,5 mg seguido por 0,25 mg cada 24



horas) a sujetos sanos. La tigeciclina redujo levemente la C_{max} de la digoxina en un 13% pero no alteró el AUC o el clearance de la digoxina. Esta pequeña variación en la C_{max} no alteró los efectos farmacodinámicos de equilibrio de la digoxina según lo determinado por la modificación en los intervalos del ECG. Además la digoxina no alteró el perfil farmacocinético de la tigeciclina. En consecuencia, no se requiere ajuste posológico cuando la tigeciclina se administra con la digoxina.

La administración concomitante de tigeciclina (100mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) con 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 el perfil farmacocinético de los efectos de la warfarina sobre el aumento del índice internacional normalizado. Además, la warfarina no alteró el perfil farmacocinético de la tigeciclina. Sin embargo, deberán realizarse controles del tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación si se administra tigeciclina con warfarina.

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las siguientes 6 isoformas del citocromo CYP450: 1A2, 2C8, 2C19, 2D6 y 3A4. Por lo tanto, no es de esperar que la tigeciclina altere el metabolismo de drogas metabolizadas por estas enzimas. Además, debido a que la tigeciclina no es metabolizada en forma extensa, no es de esperar que su clearance se vea afectado por drogas que inhiben o inducen la actividad de estas isoformas CYP450.

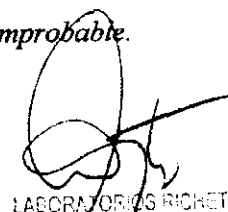
La administración concomitante de antibióticos y anticonceptivos orales puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales

Interferencias con prueba de laboratorio y diagnósticas:

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

Abuso y dependencia:

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



LABORATORIOS RICHEL S.A.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios de longevidad en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la tigeciclina. No se observó potencial mutagénico ni clastogénico en la siguiente batería de ensayos: ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hamster chino (CHO), ensayo in vitro de mutación de avance en células CHO (locus HGRPT), ensayo in vitro de mutación de avance en células de linfoma de ratón y ensayo in vivo de micronúcleos. La tigeciclina no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ratas expuestas hasta 5 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el AUC. No se observaron efectos relacionados con el compuesto en ovarios o ciclos estruales de ratas hembra expuestas hasta 5 veces la dosis diaria en seres humanos basada en el AUC.

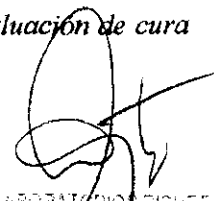
Efecto sobre las actividades que requieren concentración y precisión:

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

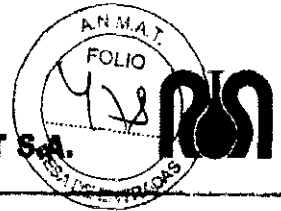
REACCIONES ADVERSAS:

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo distintas condiciones, la incidencia de reacciones adversas observada en los estudios clínicos con un medicamento no pueden compararse directamente con la incidencia en los estudios clínicos con otro medicamento y puede no reflejar las incidencias observadas en la práctica. Sin embargo, la información de reacciones adversas proveniente de estudios clínicos proporciona una base para identificar los eventos adversos que pudieran estar relacionados con el empleo del medicamento y obtener índices aproximados.

Los estudios clínicos de Fase 3 incorporaron 1415 pacientes tratados con tigeciclina. Se suspendió la administración de la droga debido a efectos adversos emergentes del tratamiento en el 5% de los pacientes en comparación con el 4,7% de los controles (5,3 para vancomicina/aztreonam y 4,4% para imipenem/cilastatina). La tabla 11 presenta la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en la evaluación de cura



14941



LABORATORIOS RICHEL S.A.

TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Rot.) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - Web: www.richel.com - E-mail: lab@richel.com - TRES ARROYOS 1829 - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina

informada en $\geq 2\%$ de los pacientes en estos estudios independientemente de la causalidad.

Tabla 11: Incidencia (%) de eventos adversos emergentes del tratamiento en la evaluación de cura informada en $\geq 2\%$ de los pacientes tratado en estudios clínicos de Fase 3.

<u>Sistema orgánico</u> Eventos adversos	<u>Tigeciclina^a</u> (N=1415)	<u>Drogas comparativas^b</u> (N=1382)
<u>Generales:</u>		
Dolor abdominal	6,8	5,7
Absceso	3,2	2,6
Astenia	2,5	1,7
Dorsalgia	1,2	2,3
Fiebre	7,1	9,8
Cefalea	5,9	6,5
Infección	8,3	5,4
Dolor	3,7	2,9
<u>Sistema cardiovascular</u>		
Hipertensión	4,9	5,6
Hipotensión	2,3	1,7
Flebitis	1,8	3,8
<u>Sistema digestivo</u>		
Constipación	2,8	4,1
Diarrea	12,7	10,8
Dispepsia	2,9	1,6
Nauseas	29,5	15,8
Vómitos	19,7	10,8
<u>Sistema hemolinfático</u>		



<i>Anemia</i>	4,2	4,8
<i>Leucocitosis</i>	3,7	2,5
<i>Trombocitopenia</i>	6,1	6,2
<i>Metabólico y nutricional</i>		
<i>Fosfatasa alcalina aumentada</i>	3,5	2,6
<i>Amilasa aumentada</i>	3,1	1,4
<i>Bilirrubinemia</i>	2,3	0,9
<i>Nitrógeno ureico en sangre aumentado</i>	2,1	0,2
<i>Cicatrización anormal</i>	3,5	2,6
<i>Hiperglucemia</i>	1,8	2,9
<i>Hipopotasemia</i>	2,1	2,9
<i>Hipoproteinemia</i>	4,5	3,0
<i>Deshidrogenada láctica aumentada</i>	4,0	3,5
<i>Edema periférico</i>	3,3	3,3
<i>TGO aumentada^c</i>	4,3	4,4
<i>TGP aumentada^c</i>	5,6	4,7
<i>Sistema nervioso</i>		
<i>Mareos</i>	3,5	2,7
<i>Insomnio</i>	2,3	3,3
<i>Sistema respiratorio</i>		
<i>Aumento de la tos</i>	3,7	3,8
<i>Disnea</i>	2,9	2,7
<i>Hallazgo físico pulmonar</i>	1,9	2,2
<i>Piel y faneras</i>		
<i>Prurito</i>	2,6	4,1
<i>Exantema</i>	2,4	4,1
<i>Sudoración</i>	2,3	1,6

<u>Otros</u>	9,0	9,1
Reacción local a procedimientos		

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

^b Vancomicina/aztreonam, Imipenem/cilastatina, Linezolid

^c Las anomalías en las pruebas de función hepática fueron más frecuentes en el período postratamiento en los pacientes tratados con Tigeciclina, mientras que en los controles fueron más frecuentes durante el tratamiento.

En los estudios de Fase 3 que incluyeron agentes comparativos y emplearon una aleatorización de 1:1 se produjeron decesos en el 4,7% (107/2274) de los pacientes tratados con tigeciclina y en el 3,8% (85/2264) de los pacientes tratados con drogas comparativas; esta diferencia no es estadísticamente significativa y no puede establecerse la relación causal con el tratamiento.

Además, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos por indicación. En general, los decesos representaron complicaciones de la enfermedad subyacente o avance de la enfermedad.

En los estudios clínicos de Fase 3 se comunicaron eventos adversos serios relacionados con infección en una mayor incidencia en los pacientes tratados con tigeciclina (6,7%) que en los controles (4,6%). Se observaron diferencias significativas en sepsis/shock séptico con tigeciclina (1,5%) vs. las drogas comparativas (0,5%). Debido a las diferencias basales entre los grupos de tratamiento en este subgrupo de pacientes, no puede establecerse la relación de este evento con el tratamiento. Otros eventos incluyeron diferencias no significativas en abscesos (1,8% vs. 1,6%) e infecciones, incluidas infección de heridas (1,7% vs. 1,1%) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los controles, respectivamente.

Los eventos adversos más comunes emergentes del tratamiento fueron náuseas y vómitos, que en general se produjeron en el 1º-2º día de tratamiento. La mayoría de los casos de náuseas y vómitos asociados con tigeciclina y con las drogas comparativas fueron de severidad leve o moderada. En los pacientes tratados con tigeciclina, la

incidencia de náuseas fue del 26,4% (16,9% leves, 8,1% moderadas, 1,3% severas) y la incidencia de vómitos fue del 18,1% (11,0% leves; 6,1% moderados; 1,0% severos). En pacientes tratados por infecciones complicadas de piel y faneras, la incidencia de náuseas fue del 35,0% con tigeciclina y del 8,9% con vancomicina/aztreonam; la incidencia de vómitos fue del 20,0% con tigeciclina y del 4,2% con vancomicina/aztreonam. En pacientes tratados por infecciones intraabdominales complicadas, la incidencia de náuseas fue del 25,3% con tigeciclina y del 20,5% con imipenem/cilastatina; la incidencia de vómitos fue del 19,5% con tigeciclina y del 15,3% con imipenem/cilastatina.

La suspensión del tratamiento con tigeciclina estuvo más frecuentemente asociada con náuseas (1,1%) y vómitos(1,1%). La suspensión del tratamiento con drogas comparativas estuvo mas frecuentemente asociada con exantema (1,1% vancomicina/aztreonam) y náuseas (1,0% imipenem/cilastatina).

Se informaron los siguientes eventos adversos relacionados con el medicamento en forma infrecuente ($\geq 0,2\%$ y $< 2\%$) en pacientes tratados con tigeciclina en los estudios de Fase 3:

Generales: inflamación en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección, shock séptico, reacción alérgica, escalofríos, edema en el sitio de la inyección, flebitis en el sitio de la inyección.

Sistema cardiovascular: tromboflebitis, bradicardia, taquicardia, vasodilatación.

Sistema digestivo: anorexia, xerostomía, ictericia, heces anormales.

Sistema metabólico/nutricional: creatinina elevada, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia.

Sistema nervioso: somnolencia.

Sentidos: alteración del gusto.

Sistema hemolinfático: tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) prolongado, tiempo de protrombina (PT) prolongado, eosinofilia, aumento del índice internacional normalizado, trombocitopenia.

Sistema genitourinario: moniliasis vaginal, vaginitis, leucorrea.

SOBREDOSIS

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología:

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

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

Hospital de Pediatría “Dr. Garrahan”: (011) 4943-1455

Optativamente, otros Centros de Intoxicación”.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con tigeciclina. La administración endovenosa de tigeciclina en una dosis única de 300 mg durante 60 minutos a voluntarios sanos produjo una mayor incidencia de náuseas y vómitos. En estudios de toxicidad de dosis únicas IV llevados a cabo con tigeciclina en ratones, la dosis letal media (DL₅₀) estimada fue de 124 mg/kg en machos y 98 mg/kg en hembras. En ratas, la DL₅₀ estimada fue de 106 mg/kg para ambos sexos.

La tigeciclina no es eliminada en cantidades significativas por hemodiálisis.

Antes de reconstituir: Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C. No congelar.

Después de reconstituido: La tigeciclina puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco ampolla y el tiempo restante en la bolsa IV). La tigeciclina mezclada con solución parenteral de cloruro de sodio 0,9% USP o solución parenteral de dextrosa 5 % USP también puede conservarse en la heladera entre 2°C y 8° durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución a la bolsa IV.

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

Presentaciones:

Envases con 10 frascos ampolla y envases para Uso Hospitalario Exclusivo con 25; 50 y 100 frascos ampolla.



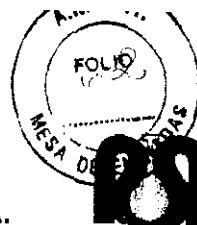
“Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°
LABORATORIOS RICHEL S.A.
TERRERO 1251/53-59 – CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES
DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO

Fecha de última revisión: .../.../...

LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.263.539

14 9 14



LABORATORIOS RICHEL S.A.

TRES ARROYOS 1829 - TEL.: (011) 4566-5555 / 5129-5555 (Líneas Rotativas) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - E-mail: lab@richet.com - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires Argentina

PROYECTO DE ROTULO

TIGECICLINA RICHEL®

TIGECICLINA

Polvo liofilizado para solución inyectable

Administración por vía intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Contenido: 10 frascos ampolla

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Tigeciclina 50 mg

Lactosa monohidrato 100 mg

Ácido clorhídrico/hidróxido de sodio, c.s.p. ajuste de pH

No contiene preservantes.

Posología e indicaciones:

Según prescripción médica. Ver prospecto adjunto.

Número de partida:

Fecha de vencimiento:

Conservación:

Conservar a temperatura entre 20° y 25° C. No congelar.

Una vez reconstituido, ver instrucciones de conservación en el prospecto adjunto.

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL**

LABORATORIOS RICHEL S.A.
MESA DE ROTULOS

LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

4941



LABORATORIOS RICHEL S.A.

TRES ARROYOS 1829 - TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Líneas Rotativas) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - E-mail: lab@richet.com - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires Argentina

MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

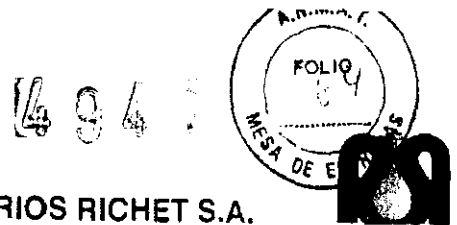
LABORATORIOS RICHEL S.A.

TERRERO 1251/53-59 – CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI – FARMACÉUTICO

[Faint, illegible stamp or signature]

[Handwritten signature]
LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.203.539



LABORATORIOS RICHET S.A.

TRES ARROYOS 1829 - TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Lineas Rotativas) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - E-mail: lab@richet.com - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires Argentina

PROYECTO DE ROTULO

TIGECICLINA RICHET[®]

TIGECICLINA

Polvo liofilizado para solución inyectable

Administración por vía intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Contenido: 25 frascos ampolla

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Tigeciclina..... 50 mg

Lactosa monohidrato..... 100 mg

Ácido clorhídrico/hidróxido de sodio, c.s.p. ajuste de pH

No contiene preservantes.

Posología e indicaciones:

Según prescripción médica. Ver prospecto adjunto.

Número de partida:

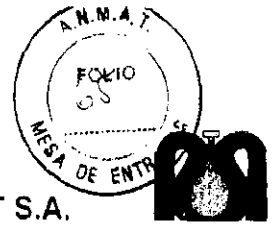
Fecha de vencimiento:

Conservación:

Conservar a temperatura entre 20° y 25° C. No congelar.

Una vez reconstituido, ver instrucciones de conservación en el prospecto adjunto.

4941



LABORATORIOS RICHEL S.A.

TRES ARROYOS 1829 - TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Líneas Rotativas) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - E-mail: lab@richet.com - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires Argentina

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL

MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIOS RICHEL S.A.

TERRERO 1251/53-59 – CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI – FARMACÉUTICO

Igual rótulo para 50 y 100 frascos ampolla.


LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - M. N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.203.535



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010940-09-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4941, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS RICHET S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TIGECICLINA RICHET

Nombre/s genérico/s: TIGECICLINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TERRERO 1251/53/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: TIGECICLINA RICHET.

Clasificación ATC: J01AA12.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES CAUSADAS POR CEPAS SENSIBLES DE LOS MICROORGANISMOS CITADOS EN LOS SIGUIENTES CUADROS CLINICOS EN PACIENTES ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS. INFECCIONES COMPLICADAS DE LA PIEL Y FANERAS CAUSADAS POR ESCHERICHIA COLI, ENTEROCOCCUS FAECALIS (SOLO AISLADOS SENSIBLES A LA VANCOMICINA), STAPHYLOCOCCUS AUREUS (AISLADOS SENSIBLES Y RESISTENTES A 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 (SOLO AISLADOS SENSIBLES A LA VANCOMICINA), STAPHYLOCOCCUS AUREUS (SOLO AISLADOS SENSIBLES A METICILINA), GRUPO STREPTOCOCCUS ANGINOSUS (INCLUYE S. ANGINOSUS, S. INTERMEDIUS Y S. CONSTELLATUS), BACTEROIDES FRAGILIS, BACTEROIDES THETA IOTAOMICRON, BACTEROIDES UNIFORMIS, BACTEROIDES VULGATUS, CLOSTRIDIUM PERFRINGENS Y PEPTOSTREPTOCOCCUS MICROS. DEBERÁN OBTENERSE MUESTRAS ADECUADAS PARA ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS A LOS EFECTOS DE AISLAR E IDENTIFICAR LOS MICROORGANISMOS PATÓGENOS Y DETERMINAR SU SENSIBILIDAD A TIGECICLINA. TIGECICLINA PUEDE ADMINISTRARSE COMO

✓ H



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL ANTES DE CONOCER LOS RESULTADOS DE ESTOS ANÁLISIS. PARA REDUCIR EL DESARROLLO DE BACTERIAS RESISTENTES AL MEDICAMENTO Y MANTENER LA EFICACIA DE ESTE Y OTROS ANTIBIOTICOS, TIGECICLINA SOLO DEBERÁ EMPLEARSE PARA TRATAR INFECCIONES COMPROBADAS O CON ALTA PROBABILIDAD DE SER CAUSADAS POR BACTERIAS SENSIBLES. UNA VEZ OBTENIDO EL CULTIVO Y LA INFORMACIÓN DE SENSIBILIDAD, LOS MISMOS DEBERÁN SER CONSIDERADOS PARA DETERMINAR O MODIFICAR EL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO. EN AUSENCIA DE DICHOS DATOS, LA EPIDEMIOLOGIA BACTERIANA Y LOS PATRONES DE SENSIBILIDAD LOCALES, CONTRIBUIRAN PARA LA SELECCIÓN EMPIRICA DEL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 50 mg de TIGECICLINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIGECICLINA 50 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 100 mg, ACIDO CLORHIDRICO Y/O HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH= 4,5.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: INYECTABLE IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMINIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASES CON 10, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS,
SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DESDE 20° A 25° C.
PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS RICHET S.A. el Certificado N° 55749, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de 30 AGO 2010e ____, siendo
su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4941


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.