



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12700-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-2000-000016-16-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000016-16-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma P.L. RIVERO Y COMPAÑIA SOCIEDAD ANONIMA 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 3° 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 transcritos 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 GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma P.L. RIVERO Y COMPAÑIA SOCIEDAD ANONIMA 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 TIMETRAL 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 P.L. RIVERO Y COMPAÑIA SOCIEDAD ANONIMA .

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 06/01/2016 16:10:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 04/07/2017 15:35:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 06/01/2016 16:10:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 06/01/2016 16:10:39.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, 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 6°.- Regístrese. Inscribese 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 N° 1-0047-2000-000016-16-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.12.14 18:10:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Timetral 50 mg polvo para solución para perfusión Tigeciclina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Timetral y para qué se utiliza
2. Que necesita saber antes de empezar a usar Timetral
3. Cómo usar Timetral
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Timetral
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Timetral y para qué se utiliza

Timetral es un antibiótico del grupo de las glicilciclinas que actúa bloqueando el crecimiento de la bacteria que causa la infección.

Su médico le ha recetado Timetral porque usted tiene al menos 18 años de edad y padece alguno de los siguientes tipos de infecciones graves:

- Infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos (el tejido que está debajo de la piel), exceptuando las infecciones de pie diabético.
- Infecciones complicadas intra-abdominales

Timetral sólo debe utilizarse en situaciones en las que se sabe o se sospecha que otros antibióticos alternativos no son adecuados.

2. Que necesita saber antes de empezar a usar Timetral

No use Timetral

- Si es usted alérgico (hipersensible) a la tigeciclina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si usted es alérgico a los antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p.ej. minociclina, doxiciclina, etc), podría ser alérgico a la tigeciclina.

Advertencias y precauciones

Informe inmediatamente a su médico o enfermero antes de usar Timetral:

- Si tiene una escasa o lenta cicatrización de las heridas
- Si padece diarrea antes de usar Timetral. Si usted presentase diarrea durante el tratamiento o después del mismo, informe a su médico inmediatamente. No tome ningún

medicamento para el tratamiento de la diarrea sin consultar primero con su médico.

- Si tiene o ha tenido algún efecto secundario debido a la utilización de antibióticos que pertenecen al grupo de las tetraciclinas (p.ej. Sensibilidad de la piel a la luz solar, manchado de los dientes en desarrollo, inflamación del páncreas y alteración de ciertas pruebas de laboratorio destinadas a medir si su sangre coagula adecuadamente).
- Si está tomando ciertos medicamentos (denominados anticoagulantes) destinados a evitar un exceso de coagulación de la sangre (ver también en este prospecto "Uso de Timetral con otros medicamentos").
- Si está tomando la píldora anticonceptiva, ya que puede necesitar un método anticonceptivo adicional mientras recibe Timetral (ver también en este prospecto "Uso de Timetral con otros medicamentos").
- Si padece o ha padecido previamente trastornos hepáticos. Dependiendo del estado de su hígado, su médico puede reducir la dosis para evitar posibles efectos secundarios.

Durante el tratamiento de Timetral

- Informe inmediatamente a su médico si desarrolla síntomas de una reacción alérgica.
- Informe inmediatamente a su médico si desarrolla dolor intenso en el abdomen, náuseas y vómitos. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis aguda (inflamación del páncreas que puede provocar dolor intenso en el abdomen, náuseas y vómitos).
- En determinadas infecciones graves, su médico puede considerar la necesidad de utilizar Timetral en combinación con otros antibióticos.
- Su médico le vigilará estrechamente ante la aparición de cualquier otra infección bacteriana. Si contrae otra infección bacteriana, su médico podría recetarle un antibiótico distinto, específico para el tipo de infección de que se trate.
- Aunque los antibióticos como Timetral atacan a ciertos tipos de bacterias, otras bacterias y hongos podrían seguir creciendo. Este proceso se denomina sobrecrecimiento. Su médico le vigilará estrechamente para detectar cualquier posible infección y tratarle si fuera necesario.

Niños y adolescentes

Timetral no debe utilizarse en niños ni adolescentes (menores de 18 años). Timetral no debe utilizarse en niños menores de 8 años porque puede inducir defectos dentales permanentes, tales como manchado de la dentadura en desarrollo.

Uso de Timetral con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Timetral puede prolongar determinadas pruebas que miden si su sangre coagula adecuadamente. Es importante que usted informe a su médico si está tomando ciertos medicamentos para evitar un exceso de coagulación de la sangre. En caso de que así fuera, su médico le vigilará estrechamente.

Timetral puede interferir con la píldora anticonceptiva (píldora para controlar la natalidad). Pregunte a su médico sobre la necesidad de utilizar un método anticonceptivo adicional mientras recibe tratamiento con Timetral.

Embarazo y lactancia

Timetral podría causar daños en el feto. Si usted está embarazada o está pensando en quedarse embarazada, consulte con su médico antes de utilizar Timetral.

No se conoce si Timetral se excreta por la leche materna. Consulte a su médico antes de comenzar la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Timetral puede provocar efectos secundarios como sensación de mareo. Esto podría reducir su habilidad para conducir o usar máquinas.

3. Como usar Timetral

Timetral debe ser administrado por un médico o enfermero.

La dosis recomendada de Timetral es una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas. Estas dosis se administran por vía intravenosa (directamente en el torrente sanguíneo) durante un período de 30 a 60 minutos.

La duración normal del tratamiento es de 5 a 14 días. Será su médico quien decida la duración del tratamiento adecuada para usted.

Si recibe más Timetral del que debiera

Si cree que puede haber recibido más dosis de Timetral de la que debiera, avise inmediatamente a su médico o enfermera.

Si se olvidaron de administrarle una dosis de Timetral

Si está usted preocupado por no haber recibido una dosis, avise inmediatamente a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este producto puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de los posibles efectos adversos que se detallan a continuación se define utilizando los siguientes criterios:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos muy frecuentes son:

- Náuseas, vómitos diarrea.

Los efectos adversos frecuentes son:

- Abscesos (acumulación de pus), infecciones.
- Alteraciones en determinadas pruebas de laboratorio que indican disminución de la capacidad para coagular la sangre.

- Mareos.
- Irritación de la vena en la que se inyecta el fármaco, incluyendo dolor, inflamación, hinchazón y formación de coágulos.
- Dolor en el abdomen, dispepsia (dolor de estómago y sensación de indigestión), anorexia (falta de apetito).
- Aumento de enzimas del hígado, hiperbilirrubinemia (exceso de bilirrubina en sangre).
- Prurito (picor), erupción cutánea.
- Escasa o lenta cicatrización de las heridas.
- Dolor de cabeza.
- Aumento de la amilasa, que es una enzima presente en las glándulas salivales y el páncreas, aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN).
- Neumonía.
- Niveles bajos de azúcar en sangre.
- Sepsis (infección grave que afecta a todo el organismo y a la sangre) shock séptico (situación médica grave resultado de una sepsis y que puede conducir al fallo de múltiples órganos y a la muerte).
- Reacción local en la zona de la inyección (dolor, enrojecimiento, inflamación).
- Niveles bajos de proteínas en sangre.

Los efectos adversos poco frecuentes son:

- Pancreatitis aguda (inflamación del páncreas que produce dolor de abdomen intenso, náuseas y vómitos).
- Ictericia (coloración amarilla de la piel), inflamación del hígado.
- Niveles bajos de plaquetas en sangre (que pueden conducir a un aumento en la tendencia de hemorragias y de la aparición de hematomas).

Los efectos adversos de frecuencia no conocida son:

- Reacciones anafilácticas/anafilactoides (que pueden oscilar de leves a graves, incluyendo una reacción alérgica repentina y generalizada que puede conducir a un shock amenazante para la vida [e.g dificultad para respirar, disminución de la tensión arterial, pulso acelerado]).
- Fallo hepático.
- Erupción en la piel, pudiendo llegar a producirse ampollas y descamación grave de la piel (Síndrome de Stevens-Johnson).

La colitis pseudomembranosa puede aparecer con la mayoría de los antibióticos, incluido Timetral. La colitis pseudomembranosa consiste en una diarrea grave, persistente y sanguinolenta asociada con dolor en el abdomen o fiebre, que puede ser signo de inflamación importante de los intestinos, y que puede ocurrir durante o después de su tratamiento.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Timetral

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad informada en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Almacenamiento tras la preparación

Se recomienda que una vez que el polvo ha sido reconstituido, diluido y esté listo para su uso, sea administrado inmediatamente.

En caso de necesidad, puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco-ampolla y el tiempo restante en la bolsa IV). También puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución a la bolsa IV.

La solución de Timetral debe tener una coloración entre amarilla y naranja tras la disolución, si no fuera así, debe desecharla inmediatamente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Timetral

El principio activo es tigeciclina. Cada frasco-ampolla contiene 50 mg de tigeciclina.

Los otros componentes son lactosa monohidratada, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto de Timetral y contenido del envase

Timetral se suministra en forma de polvo para solución para perfusión en frascos-ampolla que contienen polvo o polvo compacto de color anaranjado antes de ser diluido. Timetral se comercializa en envases de uno, diez o 25 frascos-ampolla. El polvo debe ser mezclado en el frasco-ampolla con una pequeña cantidad de solución. El frasco-ampolla debe ser agitado suavemente hasta que se disuelva el medicamento. A continuación, la solución debe retirarse inmediatamente del frasco-ampolla y debe añadirse a una bolsa para perfusión intravenosa de 100 mL u otro envase hospitalario para perfusión apropiado.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

Mantener fuera del alcance de los niños

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

Hospital General de Niños "Ricardo Gutierrez", Gallo 1330.

Palermo CP. C1425 EFD

Guardia: (011) 4962-9232

Unidad de Toxicología: 0800-444-8694

Conmutador: (54-11) 4962-9247 / 4962-9280

Hospital Nacional Posadas
Pte. Illia s/n y Marconi El Palomar (1684)
Buenos Aires - Argentina
Conmutador: (011) 4469-9200/9300
Consulta por Intoxicaciones: 0800-333-0160
Urgencia - Consulta por Intoxicaciones: (011) 4654-6648 - 4658-7777

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

P. L. Rivero y Cía. S.A.
Laboratorios
P. L. Rivero y Cía. S.A.
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG
Consultas, sugerencias
0800-222-7291
depcient@rivero.com.ar



*firma
Digital*

RIVERO SEGURA Victoria Augusta
Co-Directora Técnica
P.L. Riveo y Compañía Sociedad Anónima
30500883428



*firma
Digital*

MANTEROLA RIVERO Laura Beatriz
Apoderada
P.L. Rivero y Compañía Sociedad Anonima
30-50088342-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Proyecto de prospecto

PROYECTO DE PROSPECTO

TIMETRAL

TIGECICLINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Infusión intravenosa únicamente

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula cualicuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Tigeciclina	50 mg
Lactosa monohidratada	100 mg
Ácido clorhídrico/Hidróxido de sodio para ajustar pH	

Código ATC J01AA12 - Tigeciclina

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.

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

Deberán obtenerse muestras adecuadas para análisis bacteriológicos a los efectos de aislar e identificar los microorganismos patógenos y determinar su sensibilidad a la tigeciclina. Tigeciclina 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 deberá emplearse únicamente 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 Tigeciclinas y los patrones de sensibilidad locales, contribuirán para la selección empírica del tratamiento.

Tigeciclina debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que se sabe o se sospecha que no hay otras alternativas adecuadas.

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 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 la tigeciclina y otros 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 bactericida 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.

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 de 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 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 (diámetro de zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluidos aislados resistentes a la meticilina)	≤ 0,5 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. 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 la 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.

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 tigeclina 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 tigeclina, 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 en mm)
Staphylococcus aureus ATCC 25923	No aplicable	20-25
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.03-0.25	No 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 de 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 la tigeclina.

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 monocytogenes

Staphylococcus aureus* (incluye cepas sensibles y resistentes a meticilina, incluso aislados que soportan marcadores moleculares y virulencia comúnmente asociados con S. aureus meticilino-resistente 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*

Streptococcus pneumoniae* (aislados sensibles a la penicilina)

*Streptococcus pneumoniae** (aislados resistentes a la 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 parainfluenzae

*Klebsiella oxytoca**

*Klebsiella pneumoniae** (incluyendo cepas productoras de BLEE)

Klebsiella pneumoniae (incluyendo cepas productoras de AmpC)

*Legionella pneumophila**

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Pasteurella multocida

Salmonella enterica serotipo Enteritidis.

Salmonella enterica serotipo Paratyphi

Salmonella enterica serotipo Typhi3

Salmonella enterica serotipo Typhimurium

Shigella boydii

Shigella dysenteriae

Shigella flexneri

Serratia marcescens

Shigella sonnei

Stenotrophomonas maltophilia

Bacterias anaerobias

*Bacteroides fragilis**

Bacteroides distasonis

Bacteroides ovatus

*Bacteroides thetaiotaomicron**

*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.

Resistentes

Aerobios gramnegativos:

Pseudomonas aeruginosa

Bacterias anaerobias:

No se han hallado especies naturales intrínsecamente resistentes a la tigeciclina.

Resistencia:

No se ha observado resistencia cruzada entre la 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 observaron antagonismos entre la 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 (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 co-primaria de pacientes clínicamente evaluables (CE) y por intención de tratamiento clínicamente modificada (ITc-m). Véase 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 (%)
<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 la metilina ^b	124/137 (90,5)	113/120 (94,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina (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 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 a *S. aureus* metilino-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). Véase Tabla 5.

Tabla 5. 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 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

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 la 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 de 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 (Estudios 308 y 313). 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 (Estudio 308) 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 de 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). Véase Tabla 7. La Tabla 8 presenta los índices de curación clínica, por microorganismos patógenos, en la evaluación de curación de pacientes microbiológicamente evaluables.

Tabla 7. 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 ^b n/N (%)
Integrado		
CE	253/282 (89,7)	252/292 (86,3)
ITc-m	319/394 (81,0)	321/403 (79,7)
Estudio 308		
CE	125/138 (90,6)	136/156 (87,2)
ITc-m	149/191 (78,0)	158/203 (77,8)
Estudio 313		
CE	128/144 (88,9)	116/136 (85,3)
ITc-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 308, 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 8. 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 (%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	18/19 (94,7)	26/27 (96,3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14/17 (82,4)	13/16 (81,3)
<i>Legionella pneumophila</i>	10/10 (100,0)	6/6 (100,0)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3/3 (100,0)	3/5 (60,0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	37/39 (94,9)	44/48 (91,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina	9/12 (75,0)	8/10 (80,0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (solo sensible a la penicilina) ^b	44/46 (95,7)	39/44 (88,6)

^a Dos estudios centrales en NAC

^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 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 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 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). Véase Tabla 9 para MRSA y Tabla 10 para VRE.

Tabla 9. 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/N (%)
Estudio 307		
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 10. Índices de curación clínica del Estudio 307^a de gérmenes resistentes para VRE después de 7 a 28 días de tratamiento

	Tigeciclina ^b n/N (%)	Linezolid ^c n/N (%)
Estudio 307		
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)

^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 de 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). Véase Tabla 11.

Tabla 11. Índices de curación clínica del Estudio 309^a de gérmenes resistentes para gérmenes gram-negativos resistentes después de 5 a 28 días de tratamiento

Estudio 309	Todos ^c	Tigeciclina ^b n/N (%)		
		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) ^d	--
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 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 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 12 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 12. Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de tigeciclina

	Dosis única de 100 mg	Dosis múltiples de ^c 50 mg cada 12 h
C _{máx} (µg/mL) ^a	1.45 (22%)	0.87 (27%)
C _{máx} (µg/mL) ^b	0.90 (30%)	0.63 (15%)
AUC (µg-h/mL)	5.19 (36%)	--
AUC 0-24 h (µg-h/mL)	--	4.70 (36%)
C _{min} (µg/mL)	--	0.13 (59%)
t _{1/2} (h)	27.1 (53%)	42.4 (83%)
CL (L/h)	21.8 (40%)	23.8 (33%)
CL _r (mL/min)	38.0 (82%)	51.0 (58%)
V _{ss} (mL/min)	568 (43%)	639 (48%)

^a Infusión de 30 min.

^b Infusión de 60 minutos.

^c 100 mg Iniciales seguidos de 50 mg cada 12 horas

AUC: Área Bajo la Curva

Absorción: La tigeciclina se administra por vía intravenosa, 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 en seres humanos demostraron que la tigeciclina se distribuye rápidamente a los tejidos. En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de tigeciclina marcada con ¹⁴C 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.

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} (134µg-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_{0-12 h} (2,28 µg- h/mL) en el líquido epitelial fue de aproximadamente un 32% más elevada que el AUC_{0-12 h} sérica. En un estudio de ampollas de piel el AUC_{0-12 h} (1,61 µg-h/mL) de la tigeciclina en el líquido contenido en la ampolla fue aproximadamente un 26% inferior que el AUC_{0-12 h} 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) No se ha determinado la concentración de tigeciclina en estos tejidos después de dosis múltiples.

Metabolismo:

Tigeciclina no se metaboliza en forma extensa. 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 ¹⁴C tigeciclina, la tigeciclina fue el principal material marcado con

¹⁴C 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 ¹⁴C 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. La glucuronización y la excreción renal de tigeciclina inalterada son vías secundarias.

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 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 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 hepática 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:

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, cuatro pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron tigeciclina después de la hemodiálisis, y seis controles sanos. El perfil farmacocinético de la 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. (Véase en 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 la 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 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 con 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 la 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.

Posología. Dosificación-Modo 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 intra-abdominales es de 5 a 14 días. La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para neumonía adquirida en la comunidad es de 7 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 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 (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 estos pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C). (Véase 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. (Véase Advertencias).

Ancianos:

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

Raza y sexo:

No se requieren ajustes posológicos en base a la raza y sexo. (Véase Farmacocinética).

Forma de administración:

Infusión intravenosa.

PREPARACIÓN

El polvo liofilizado deberá reconstituirse con 5.3 mL de solución parenteral de cloruro de sodio al 0.9%, o solución parenteral de dextrosa al 5% o solución parenteral de Ringer-lactato 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 solución reconstituida del frasco ampolla y agregarlos a una bolsa I.V. 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 I.V. 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 al 0.9% o solución parenteral de dextrosa 5%, también puede conservarse en la 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 intravenosa 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%, o de dextrosa al 5%. 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%, solución parenteral de dextrosa al 5% y solución parenteral de Ringer-lactato.

La tigeciclina es compatible con los siguientes medicamentos o diluyentes cuando se utiliza con solución parenteral de cloruro de sodio al 0.9% o solución parenteral de dextrosa al 5% 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 complejo lipídico y diazepam, esomeprazol y omeprazol.

Contraindicaciones

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

Advertencias

Se recomienda reservar el uso de tigeciclina para aquellos casos en que otras alternativas terapéuticas no son posibles.

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 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 intra-abdominales complicadas secundarias a perforación intestinal clínicamente aparente. En estudios de Fase 3 en infecciones intra-abdominales complicadas (n=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 la diferencia 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. Se han registrado casos aislados de disfunción hepática significativa e insuficiencia hepática en pacientes tratados con tigeciclina.

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, seudotumor cerebral, y acción antianabólica (que ha derivado en elevación de 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 la 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 sub-grupo 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 teratógena en ratas o conejos. En estudios preclínicos de seguridad, la tigeciclina marcada con ¹⁴C 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 administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

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

Lactancia

Los resultados de los estudios en animales con tigeciclina marcada con ¹⁴C 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 los 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).

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda su administración en pacientes menores de 18 años. (Véase 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 (100 mg seguidos de 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0.5 mg seguidos de 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 administre con la digoxina.

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 warfarina sobre el aumento del índice internacional normalizado. Además, la warfarina no alteró el perfil farmacocinético de 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, 2C9, 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 de CYP450.

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

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 ni dependencia del fármaco, considerándose improbables.

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 Hámster 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.

Efectos sobre las actividades que requieren concentración y precisión

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

Reacciones adversas

La incidencia prevista de reacciones adversas se clasificaron en las siguientes categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

Muy comunes: $\geq 10\%$
 Comunes: $\geq 1\%$ y $<10\%$
 Infrecuentes: $\geq 0,1\%$ y $<1\%$
 Raras: $\geq 0,01\%$ y $<0,1\%$
 Muy raras: $< 0,01\%$

Se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron tigeciclina:

<i>Clase del sistema orgánico</i>	<i>Reacción adversa</i>
Trastornos del sistema hemolinfático	
Comunes:	Tiempo parcial de tromboplastina (TPTA) prolongado, tiempo de protrombina (TP) prolongado.
Infrecuentes:	Aumento del índice internacional normalizado.
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia no determinada:	Reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Comunes:	Bilirrubinemia, elevación del nitrógeno ureico en sangre, hipoproteinemia.
Trastornos del sistema nervioso	
Comunes:	Mareos
Trastornos cardíacos	
Comunes:	Flebitis
Infrecuentes:	Tromboflebitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes:	Náuseas, vómitos, diarrea.
Comunes:	Anorexia, dolor abdominal, dispepsia.
Infrecuentes:	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares	
Comunes:	Elevación del aspartato aminotransferasa (AST) en suero, elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en suero*.
Infrecuentes:	Ictericia.
Frecuencia no determinada:	Colestasis
*En los pacientes tratados con tigeciclina, las anomalías de AST y ALT se comunicaron con mayor frecuencia en el período postratamiento, mientras que en los grupos comparativos se informaron con mayor frecuencia durante el tratamiento.	
<i>Clase del sistema orgánico</i>	<i>Reacción adversa</i>
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	
Comunes:	Prurito, exantema.
Trastornos generales y el sitio de la administración	
Comunes:	Cefalea
Infrecuentes:	Inflamación, dolor, reacción alérgica, edema, o flebitis en el sitio de la inyección.
Pruebas complementarias	
Comunes:	Elevación de amilasa sérica.

En los estudios doble ciego de Fase 3 que incluyeron agentes comparativos 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.

En un análisis combinado de estos estudios, la diferencia en el riesgo de mortalidad por todas las causas fue del 1,0% (IC 95% -0,3; 2,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con agentes comparativos. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos por tipo de infección (véase Tabla 13). En general, los decesos representaron complicaciones de la enfermedad subyacente o avance de la enfermedad. No se ha establecido una relación causal con la tigeciclina.

Tabla 13: Pacientes con eventos adversos con desenlace mortal por tipo de infección

Tipo de infección	Tigeciclina n/N %	Agente comparativo n/N %	Diferencia de riesgo* % (IC 95)
Infecciones complicadas de piel y faneras	6/566 1,1	1/550 0,2	0,9 (-0,3;2,2)
Infecciones intra-abdominales complicadas	24/817 2,9	17/825 2,1	0,9 (-0,8;2,6)
Neumonía adquirida de la comunidad	12/424 2,8	11/422 2,6	0,2 (-2,3;2,7)
Neumonía intrahospitalaria	65/467 13,9	56/467 12,0	1,9 (-2,6;6,4)
Neumonía no asociada a ventilación mecánica ^a	40/336 11,9	42/345 12,2	-0,3(-5,4;4,9)
Neumonía asociada a ventilación mecánica ^a	25/131 19,1	14/122 11,5	7,6(-2,0;16,9)

*Diferencia entre el porcentaje de pacientes que fallecieron en los grupos de tratamiento con Tigeciclina y comparativo.

^aEstos son subgrupos de la población con neumonía intrahospitalaria.

Nota: Los estudios de Fase 3 incluyeron 300 y 305 (infecciones complicadas de piel y faneras), 301 y 306 (infecciones intraabdominales complicadas), 308 y 313 (neumonía adquirida en la comunidad (NAC)), 311 (neumonía asociada a ventilación mecánica).

Las reacciones adversas más comunes emergentes del tratamiento en pacientes tratados con tigeciclina fueron: náuseas 26,4% (16,9% leves; 8,1% moderadas; 1,3% severas) y vómitos 18,1% (11,0% leves; 6,1 moderados; 1,0% severos). En general las náuseas o los vómitos se produjeron al comienzo del tratamiento (días 1-2). La suspensión del tratamiento con tigeciclina estuvo más frecuentemente asociada con náuseas (1,1%) y vómitos (1,1%).

Tigeciclina debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que se sabe o se sospecha que no hay otras alternativas adecuadas.

Sobredosificación

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con tigeciclina. La administración intravenosa 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 I.V. llevados a cabo con tigeciclina en ratones, la dosis letal media (LD₅₀) estimada fue de 124 mg/kg en machos y de 98 mg/kg en hembras. En ratas la LD₅₀ 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:

Hospital General de Niños "Ricardo Gutierrez", Gallo 1330.
Palermo CP. C1425 EFD
Guardia: (011) 4962-9232
Unidad de Toxicología: 0800-444-8694
Conmutador: (54-11) 4962-9247 / 4962-9280

Hospital Nacional Posadas
Pte. Illia s/n y Marconi El Palomar (1684)
Buenos Aires - Argentina
Conmutador: (011) 4469-9200/9300
Consulta por Intoxicaciones: 0800-333-0160
Urgencia - Consulta por Intoxicaciones: (011) 4654-6648 - 4658-7777

Presentaciones

Estuches conteniendo 1, 10 y 25 frascos ampolla, los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Condiciones de conservación y almacenamiento

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 al 0,9% o solución parenteral de dextrosa al 5% también puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución a la bolsa IV. No congelar en ningún caso. La solución reconstituida debe transferirse y diluirse luego para infusión I.V.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

Laboratorios
P. L. Rivero y Cía. S.A.
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG
Consultas, sugerencias
0800-222-7291
depcient@rivero.com.ar
Web site: www.rivero.com.ar

Fecha de última revisión:



RIVERO SEGURA Victoria Augusta



**P. L. Rivero y compañía sociedad anonima
Directorio**



**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**

Proyecto de rótulo de envase primario

PROYECTO DE RÓTULO

TIMETRAL

TIGECICLINA

50 mg/vial

Polvo liofilizado para solución inyectable

Administración por vía intravenosa.

Laboratorios

P. L. Rivero y Cía. S.A.

Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG

Fecha de vencimiento

Número de lote



*firma
Digital*

RIVERO SEGURA Victoria Augusta
Co-Directora Técnica
P.L. Riveo y Compañía Sociedad Anónima
30500883428



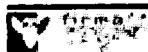
*firma
Digital*

MANTEROLA RIVERO Laura Beatriz
Apoderada
P.L. Rivero y Compañía Sociedad Anonima
30-50088342-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Proyecto de rótulos de envase secundario



PROYECTO DE RÓTULO

TIMETRAL

TIGECICLINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable. Administración por vía intravenosa.

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Presentación: 1 frasco ampolla de 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Tigeciclina	50 mg
Lactosa monohidratada	100 mg
Ácido clorhídrico/Hidróxido de sodio para ajustar pH	

No contiene preservantes

Posología. Ver prospecto adjunto

Laboratorios

P. L. Rivero y Cía. S.A.

Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG

Consultas, sugerencias

0800-222-7291

depcient@rivero.com.ar

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Catálogo

Lote

Vence

Conservación:***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 al 0,9% o solución parenteral de dextrosa al 5% también puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C 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 I.V.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Número e troquel

PROYECTO DE RÓTULO

TIMETRAL

TIGECICLINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable. Administración por vía intravenosa.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Presentación: 10 frascos ampolla de 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Tigeciclina 50 mg

Lactosa monohidratada 100 mg

Ácido clorhídrico/Hidróxido de sodio para ajustar pH

No contiene preservantes

Posología. Ver prospecto adjunto

Laboratorios

P. L. Rivero y Cía. S.A.

Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG

Consultas, sugerencias

0800-222-7291

depcient@rivero.com.ar

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Catálogo

Lote

Vence

Conservación:

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 al 0,9% o solución parenteral de dextrosa al 5% también puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C 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 I.V.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PROYECTO DE RÓTULO

TIMETRAL

TIGECICLINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable. Administración por vía intravenosa.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Presentación: 25 frascos ampolla de 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Tigeciclina 50 mg

Lactosa monohidratada 100 mg

Ácido clorhídrico/Hidróxido de sodio para ajustar pH

No contiene preservantes

Posología. Ver prospecto adjunto

Laboratorios

P. L. Rivero y Cía. S.A.

Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG

Consultas, sugerencias

0800-222-7291

depcient@rivero.com.ar

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Catálogo

Lote

Vence

Conservación:

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 al 0,9% o solución parenteral de dextrosa al 5% también puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C 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 I.V.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



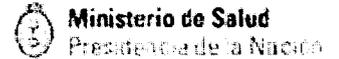
RIVERO SEGURA Victoria Augusta
Co-Directora Técnica
P.L. Riveo y Compañía Sociedad Anónima
30500883428



MANTEROLA RIVERO Laura Beatriz
Apoderada
P.L. Rivero y Compañía Sociedad Anonima
30-50088342-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Buenos Aires, 14 DE DICIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 12700

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58545

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: P.L. RIVERO Y COMPAÑIA SOCIEDAD ANONIMA

N° de Legajo de la empresa: 6578

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TIMETRAL

Nombre Genérico (IFA/s): TIGECICLINA

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

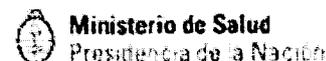
Productos Médicos
Av. Beirano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

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

Excipiente (s)
ACIDO CLORHIDRICO c.s.p. pH 4,5 4,5 c.s. HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 4,5 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: TIGECICLINA 50 MG

LACTOSA MONOHIDRATO 100 MG

HIDROXIDO DE SODIO O ACIDO CLORHIDRICO PARA AJUSTE DE PH

NOTA: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE UN 6% DE EXCEDENTE, YA QUE DEBE RECONSTITUIRSE CON 5,3 ML DE SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO AL 0.9%, O DE DEXTROSA AL 5%, O DE RINGER-LACTATO PARA OBTENER UNA CONCENTRACIÓN DE 10 MG/ML DE TIGECICLINA. DE ESTA MANERA, 5 ML DE SOLUCIÓN RECONSTITUIDA EQUIVALEN A 50 MG DEL MEDICAMENTO (VER APARTADO "PREPARACION" EN PROSPECTO)

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA O

10 FRASCOS AMPOLLA DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO O

25 FRASCOS AMPOLLA DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

TODAS LAS PRESENTACIONES INCLUYEN PROSPECTO E INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

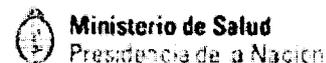
INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





HOSPITALARIO, 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS (HASTA 6 HORAS EN EL FRASCO AMPOLLA Y EL TIEMPO RESTANTE EN LA BOLSA IV)

Forma de conservación, desde: 20° C Hasta: 25° C

Otras condiciones de conservación: LA TIGECICLINA MEZCLADA CON SOLUCIÓN PARENTERAL DE CLORURO DE SODIO AL 0,9% O SOLUCIÓN PARENTERAL DE DEXTROSA AL 5% TAMBIÉN PUEDE CONSERVARSE EN HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C DURANTE 48 HORAS DESPUÉS DE LA TRANSFERENCIA INMEDIATA DE LA SOLUCIÓN A LA BOLSAS IV.

NO CONGELAR EN NINGÚN CASO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01AA12

Acción terapéutica: ANTIBACTERIANOS 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 metilina), 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 metilina) grupo Streptococcus anginosus (incluye S. anginosus, S. intermedius y S constellatus)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

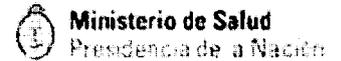
Productos Médicos
Av. Beirano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Bacteroides fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens y Peptostreptococcus micros. Neumonía adquirida en la comunidad: Deberán obtenerse muestras adecuadas para análisis bacteriológicos a los efectos de aislar e identificar los microorganismos patógenos y determinar su sensibilidad a la tigeciclina. Tigeciclina 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 deberá emplearse únicamente 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. Tigeciclina debe utilizarse solo en aquellas situaciones en las que se sabe o se sospecha que no hay otras alternativas adecuadas.

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
LABORATORIOS SOLKOTAL S.A.	4604/12	MAGALLANES 1076/1078	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
LABORATORIOS SOLKOTAL S.A.	4604/12	MAGALLANES 1076/1078	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Begrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS SOLKOTAL S.A.	4604/12	MAGALLANES 1076/1078	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
P.L. RIVERO Y COMPAÑIA S.A.	508/10	AV. BOYACÁ 419	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000016-16-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1037AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA