CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TIGECICLINA 50 mg
Forma farmacéutica:	Liofilizado para infusión IV
Fortaleza:	50 mg/bulbo
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL, GUJARAT, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-17-157-J01
Fecha de Inscripción:	14 de noviembre de 2017
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Tigeciclina	50,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tigeciclina se indica en adultos para el tratamiento de las infecciones siguientes:

Infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos, excluyendo infecciones del pie diabético.

Infecciones complicadas intra-abdominales.

Tigeciclina solamente debe emplearse en situaciones donde se conoce o sospecha que no son adecuadas otras alternativas.

Debe considerarse contar con una guía oficial sobre el uso de agentes antibacterianos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Los pacientes hipersensibles a los antibióticos tetraciclinas pueden ser hipersensibles a la tigeciclina.

Precauciones:

Pacientes diabéticos, inmunodeprimidos, con enfermedad vascular periférica, abuso de sustancias IV, infecciones por VIH y pacientes con bacteriemia recurrente.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En estudios clínicos en infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos, infecciones intra-abdominales , infecciones en pie diabético, neumonía nosocomial y estudios en patógenos resistentes, se observó una tasa numéricamente más alta de mortalidad entre pacientes tratados con Tigeciclina al comparar con el tratamiento comparador. Las causas de estas observaciones continúan desconocidas, aunque no puede descartarse la seguridad y eficacia más pobre de los comparadores del estudio.

En ensayos clínicos en pacientes infecciones intra-abdominales complicadas, los problemas en la curación de la herida quirúrgica se han asociado con superinfección. El paciente que desarrolle problemas en la curación debe monitorearse para la detección de superinfección. Los pacientes que desarrollen superinfecciones, en particular neumonía nosocomial, parecen estar asociados con resultados pobres. Los pacientes deben estar monitoreados estrechamente para el desarrollo de superinfección. Si se identifica un foco de infección que no sea infección distinta de infecciones complicadas de pie o infecciones intra-abdominales complicadas después de iniciar la terapia con Tigeciclina, se debe considerar administrar una terapia antibacteriana alternativa que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo de infección específica presente.

Población pediátrica

Tigeciclina no debe usarse en niños menores de 8 años de edad debido a la decoloración de los dientes y no se recomienda en adolescentes por debajo de 18 años debido a la falta de datos en su seguridad y eficacia.

Pseudomonas aeruginosa es un organismo intrínsecamente resistente a la tigeciclina, lo cual hay que tener en cuenta debido a su aislamiento habitual en el ámbito hospitalario. También hay que destacar que la actividad frente a Proteus spp es moderada.

Tras el uso de la tigeciclina se han notificado reacciones anafilácticas/anafilactoides potencialmente letales.

En pacientes tratados con tigeciclina, se han registrado casos aislados de disfunción hepática e insuficiencia hepática clínicamente significativos, incluyendo casos fatales.

La tigeciclina puede producir reacciones adversas similares a las causadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Tales reacciones pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis, y acción anti-anabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia.

Se han notificado casos (frecuencia: poco frecuentes) de pancreatitis aguda, asociados al tratamiento con tigeciclina que pueden ser graves.

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

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

El número total de pacientes de cSSTI y cIAI tratados con tigeciclina en estudios clínicos Fase 3 y 4 fue de 2,393.

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento emergente del fármaco fueron nausea reversible (21 %) y vómito (13%), que generalmente ocurren al inicio (días 1-2 del tratamiento) y de forma general son leves a moderados en severidad.

Las reacciones adversas reportadas con tigeciclina, incluidas en ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se enumeran a continuación.

La frecuencia de las categorías se expresan como: Muy común (≥1/10); Común (≥1/100 a <1/10); No común (≥1/1,000 a <1/100); Raro (>1/10,000 a <1/1,000); Muy raro (<1/10,000); No conocido (no puede estimarse por los datos disponibles) reacciones adversas identificadas por la experiencia post-comercialización con Tigeciclina derivadas de informes espontáneos por lo cual no puede estimarse la frecuencia, el grupo de frecuencia se categoriza como no conocido.

Lista tabulada de reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones:

Común: Sepsis/shock séptico, pneumonia, absceso, infecciones.

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Común: Prolongación del tiempo de protrombina parcial activada (alTT).

No común: Trombocitopenia, Incremento en el Rango Internacional Normalizado (INR).

Trastornos del sistema inmune:

No conocido: Anafilaxia/reacciones anafilactoides.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Común: Hipoglucemia, hipoproteinemia.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: Mareo.

Trastornos vasculares:

Común: Flebitis.

No común: Tromboflebitis.

Trastornos gastrointestinales:

Muy común: Náusea, vómito, diarrea. Común: dolor abdominal, dispepsia, anorexia.

No común: pancreatitis aguda.

Trastornos hepatobiliares:

Común Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) en suero y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT] en suero, hiperbilirrubinemia.

No común: Ictericia, daño hepático, principalmente colestático. No conocido: Fallo hepático.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Común: Prurito, rash. No conocido: Reacciones de la piel severas, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

Síntomas generales y condiciones en el sitio de inyección:

Común: Afectación en la curación, reacción en el sitio de inyección, dolor de cabeza.

No común: inflamación en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, flebitis en el sitio de inyección.

Posología y método de administración:

La dosis recomendada para adultos es una dosis inicial de 100 mg seguida por 50 mg cada 12 horas por 5 a 14 días.

La duración de la terapia debe guiarse por la severidad. El sitio de inyección y la respuesta clínica del paciente.

Insuficiencia hepática:

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A and Child Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe reducirse a 100 mg como dosis de carga seguida de 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y monitorearse para la respuesta al tratamiento.

Insuficiencia renal:

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes bajo hemodiálisis.

Pacientes ancianos:

No se requieren ajustes de dosis en pacientes ancianos.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tigeciclina en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad. Por lo tanto, no se puede hacer una recomendación de la posología (ver Advertencias y Precauciones).

Método de Administración:

Las infusiones intravenosas de tigeciclina deben administrarse durante un periodo de 30 a 60 minutos cada 12 horas.

Método de preparación de la infusión IV:

Cada bulbo de Tigeciclina debe reconstituirse con inyección de Cloruro de sodio 0.9 % USP, inyección de Dextrosa 5 % USP o inyección de Ringer Lactato USP, para obtener una concentración de 10 mg/mL de tigeciclina.

El bulbo debe agitarse suavemente hasta disolver el fármaco. Enseguida deberán retirarse 5 mL de la solución reconstituida del bulbo y agregarse a una bolsa para infusión intravenosa de 100 mL (para una dosis de 100 mg, reconstituya dos bulbos; para una dosis de 50 mg reconstituya un bulbo). La concentración máxima en la bolsa intravenosa debe ser 1 mg/mL. La solución reconstituida deberá tener color amarillo a anaranjado, de no ser así deseche la solución. Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para partículas materiales y decoloración (ej. verde o negra). Una vez reconstituido con inyección de Cloruro de sodio 0.9 % USP o inyección de Dextrosa 5 % USP, Tigeciclina puede almacenarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el bulbo y el tiempo restante en la bolsa intravenosa). Alternativamente, Tigeciclina puede almacenarse en refrigeración a 2 °C – 8 °C (36 °F – 46 °F) hasta 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución reconstituida a la bolsa intravenosa.

Tigeciclina puede administrase intravenosamente a través de una línea dedicada a través de un sitio-Y. Si se usa la misma línea intravenosa para la administración secuencial de varios fármacos, la línea debe enjuagarse antes y después de la infusión de Tigeciclina con inyección de Cloruro de sodio 0.9 % USP, inyección de Dextrosa 5 % USP o inyección de Ringer Lactato USP. La inyección debe hacerse con una solución de infusión compatible con tigeciclina y con cualquier otro fármaco(s) administrado a través de esta línea común.

Compatibilidades:

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen inyección de Cloruro de sodio 0.9% USP, inyección de Dextrosa 5 % USP o inyección de Ringer Lactato USP. Cuando se administra a través de un sitio-Y, Tigeciclina es compatible con los fármacos o diluyentes siguientes cuando se usa ya sea con inyección de Cloruro de sodio 0.9% USP o inyección de Dextrosa 5 % USP: amikacina, dobutamina, clorhidrato de dopamina, gentamicina, haloperidol, Ringer Lactato, clorhidrato de lidocaína, morfina, norepinefrina, piperacilina/tazobactam (formulación EDTA), cloruro de potasio, propofol, clorhidrato de ranitidina, teofilina y tobramicina.

Incompatibilidades:

Los siguientes fármacos no deben administrarse simultáneamente con Tigeciclina a través del mismo sitio-Y: amfotericina B y diazepam. Esomeprazol y Omeprazol.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los estudios de interacción solamente se han realizado en adultos.

La administración concomitante de tigeciclina y warfarina (25 mg dosis única) en sujetos sanos resultó en una disminución del aclaramiento de R-warfarina y S-warfarina en 40 % y 23 %, y un incremento en el ABC en 68 % y 25 %, respectivamente. El mecanismo de esta interacción aún no se ha dilucidado. Los datos disponibles no sugieren que esta interacción pueda alterar significativamente los efectos de la warfarina en el rango internacional normalizado (INR). Sin embargo, debido a que la tigeciclina puede prolongar tanto el tiempo de protrombina (PT) como el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), deben monitorearse estrechamente los ensayos de coagulación relevantes cuando se coadministra tigeciclina con anticoagulantes. Warfarina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina.

Tigeciclina no es metabolizada extensamente. Por lo tanto, no es de esperar que el aclaramiento de tigeciclina se vea afectado por sustancias activas que inhiban o induzcan la actividad de las isoformas del CYP450. *In vitro*, tigeciclina no es ni inhibidor competitivo ni un inhibidor irreversible de enzimas del CYP450.

Tigeciclina a la dosis recomendada no afecta el rango o grado de absorción, o el aclaramiento de la digoxina (0.5 mg seguidos por 0.25 mg diarios) cuando se administró a adultos sanos. Digoxina no afectó el perfil farmacocinético de tigeciclina. Por lo tanto, no son necesarios ajustes de dosis cuando se administra tigeciclina con digoxina.

En estudios *in vitro* no se observó antagonismo entre tigeciclina y otras clases de antibióticos de uso común.

El empleo concurrente de antibióticos con anticonceptivos orales puede hacer que la eficacia de los anticonceptivos orales sea menos efectiva.

En base a un estudio *in vitro* tigeciclina es un sustrato P-gp. La coadministración de inhibidores P-gp (ej. ketoconazol o ciclosporina) o inductores P-gp (ej. rifampicina) puede afectar la farmacocinética de la tigeciclina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay datos adecuados sobre el uso de tigeciclina en mujeres embarazadas. Los resultados de estudios en animales han mostrado que tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Según se conoce para la clase de antibióticos tetraciclina, tigeciclina también puede inducir defectos dentales permanentes (decoloración y defectos del esmalte) y demora en el proceso de osificación en los fetos, expuesto en el hombre durante la última mitad de la gestación y en niños por debajo de ocho años de edad debido al enriquecimiento en tejidos con alta pérdida de calcio y formación de complejos de quelato de calcio. Tigeciclina no debe usarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la tigeciclina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Estudios en animales demostraron que la tigeciclina se excreta en la leche de ratas lactantes. Debido al riesgo potencial para el lactante debe tenerse precaución al usar tigeciclina y considerarse la interrupción de la lactancia.

Fertilidad

Tigeciclina no afecta el apareamiento o la fertilidad de ratas expuestas hasta 4.7 veces la dosis diaria humana basada en el ABC. En las ratas hembras no se observaron efectos en los ovarios o ciclos menstruales relacionados con el compuesto a exposiciones de hasta 4.7 veces la dosis diaria humana basada en el ABC.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La tigeciclina puede producir mareos y estos pueden tener un efecto sobre la conducción y la utilización de máquinas.

Sobredosis:

No hay información disponible para el tratamiento de una sobredosis. La administración intravenosa de tigeciclina como dosis única de 300 mg por 60 minutos en voluntarios sanos resultó en un incremento de la incidencia de náusea y vómito.

Tigeciclina no se elimina en cantidad significativa por hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo Fármaco terapéutico: Antibacterianos para uso sistémico. Tetraciclinas, Código ATC: J01A A12.

Mecanismo de acción:

Tigeciclina, un antibiótico glicilciclina, inhibe la traslación de proteínas en bacterias al unirse a la subunidad ribosomal 30S bacteriana y bloqueo de la entrada de moléculas amino-acil tRNA dentro del sitio A del ribosoma. Esto previene la incorporación de residuos de aminoácidos en las cadenas peptIdicas en elongación.

En general tigeciclina se considera bacteriostático. A 4 veces la concentración mínima inhibitoria (MIC) de tigeciclina, se observó una reducción 2–log en los conteos de las colonias de *Enterococcus* sp., *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli.*

Mecanismo de Resistencia.

Tigeciclina es capaz de vencer los dos mecanismos principales de resistencia a la tetraciclina, la protección y el eflujo ribosomales. Se ha observado resistencia cruzada entre tigeciclina y aislados resistentes a la minociclina en Enterobacteriaceae debido a bombas de eflujo con resistencia multi-fármaco (MDR). No hay resistencia cruzada basada en blancos entre tigeciclina y la mayoría de las clases de antibióticos.

Tigeciclina es vulnerable a las bombas de eflujo multi-fármaco codificadas cromosómicamente de Proteeae y *Pseudomonas aeruginosa*. Patógenos de la familia Proteeae (*Proteus* spp., *Providencia* spp., y *Morganella* spp.) generalmente son menos susceptibles a la tigeciclina que otros miembros de Enterobacteriaceae. La susceptibilidad disminuida de ambos grupos se atribuye a la sobreexpresión de la bomba de eflujo multi-fármaco AcrAB no específica. La susceptibilidad disminuida en *Acinetobacter baumannii* se atribuye a la sobreexpresión de la bomba de eflujo AdeABC.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Tigeciclina se administra intravenosamente y, por lo tanto, tiene 100 % de biodisponibilidad.

Distribución

La unión *in vitro* a las proteínas plasmáticas de tigeciclina varía aproximadamente de 71 % a 89 % a concentraciones observadas en estudios clínicos (0.1 a 1.0 µg/ml). Los estudios farmacocinéticos en animales y en humanos han demostrado que la tigeciclina se distribuye rápidamente a los tejidos.

En ratas que recibieron una dosis única o dosis múltiples de ^{14}C-tigeciclina, la radioactividad se distribuyó bien a todos los tejidos, con la exposición general más alta observada en la médula ósea, glándulas salivales, glándula tiroides, bazo y riñón. En humanos, el volumen de distribución en estado estacionario de tigeciclina promedió de 500 a 700 L (7 a 9 L/kg), indicando que la tigeciclina se distribuye extensamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos. No hay datos disponibles que indiquen si la tigeciclina atraviesa la barrera hemato-encefálica en humanos.

En estudios de farmacología clínica usando la dosis terapéutica de 100 mg seguido por 50 mg cada 12 h, el estado estacionario de tigeciclina en suero C_{max} fue 866±233 ng/mL para infusiones de 30-minutos y 634±97 ng/mL para infusiones de 60- minutos. El estado estacionario ABC_{0-12h} fue 2349±850 ngh/mL.

Biotransformación

Como promedio, se estima que menos del 20 % de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. En voluntarios masculinos sanos, después de la administración de ^{14}C-tigeciclina, la tigeciclina sin cambios fue el primer material ^{14}C-marcado recobrado en orina y heces, pero también estuvieron presentes un glucurónido, como N-acetil metabolito y un epímero de tigeciclina.

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las 6 isoformas citocromo P450 (CYP) siguientes: 1A2,2C8,2C9,2C19,2D6 y 3A4 por inhibición competitiva. Además, tigeciclina no muestra dependencia NADPH en la inhibición de CYP2C9, EYP2C19, CYP2D6 y CYP3A, sugiriendo la ausencia de mecanismo de inhibición basado en estas enzimas CYP.

Eliminación.

El recobrado de la radioactividad total en heces y orina después de la administración de ^{14}C-tigeciclina indica que el 59 % de la dosis es eliminada por excreción biliar/fecal y 33 % es excretada en la orina. De forma general, la principal vía de eliminación para tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina sin cambio. La glucuronidación y la excreción renal de tigeciclina sin cambio son vías secundarias.

El aclaramiento total de tigeciclina es de 24 L/h después de la infusión intravenosa. El aclaramiento renal es aproximadamente 13 % del aclaramiento total. Tigeciclina muestra una eliminación poliexponencial del suero con una vida media promedio de eliminación terminal después de dosis múltiples de 42 horas, aunque existe una alta variabilidad entre individuos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Este medicamento sólo debe utilizarse para la administración de una única dosis; cualquier medicamento o resto de material no utilizado debe ser desechado de acuerdo con la normativa local

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 14 de noviembre de 2017.