

mor cerebral y acción anti-anabólica (que ha conducido a un aumento de BUN, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia).

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos

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

PRECAUCIONES

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

Interacciones con drogas

Warfarina

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

Anticonceptivos orales

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de por vida en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la tige ciclina. No se encontró potencial mutagénico o clastogénico en una batería de pruebas, incluido el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hámster chino (CHO), ensayo de mutación directa *in vitro* en células CHO (locus HGRPT), ensayos de mutación directa *in vitro* en células de linfoma de ratón , y ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. La tige ciclina no afectó el apareamiento o fertilidad en ratas a exposiciones de hasta 5 veces la dosis diaria en humanos según el AUC. En ratas hembras, no hubo efectos relacionados con el compuesto en los ovarios o el ciclo estral en exposiciones hasta 5 veces la dosis diaria humana basada en el AUC.

Toxicología y/o farmacología en animales

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

EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo- Categoría D

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

Daño fetal

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

Datos en animales

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

Lactancia

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

Empleo en pediátrica

No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años. Debido al aumento de la mortalidad observada en pacientes adultos tratados con tige ciclina en ensayos clínicos, no se realizaron ensayos pediátricos de tige ciclina para evaluar la seguridad y la eficacia de tige ciclina. No se recomienda el uso en pacientes menores de 8 años, debido a los efectos en el desarrollo dental.

Empleo en ancianos

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad a los eventos adversos de algunos individuos mayores. No se observó diferencia significativa en la exposición a la tige ciclina entre los sujetos sanos de edad avanzada y los sujetos más jóvenes después de una dosis única de 100 mg de tige ciclina.

Insuficiencia hepática

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

REACCIONES ADVERSAS

- Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra parte del etiquetado:
- Mortalidad por todas las causas.
 - Desequilibrio de la mortalidad y menores tasas de curación en neumonía adquirida en el hospital.
 - Anafilaxia.
 - Efectos adversos hepáticos.
 - Pancreatitis.

EXPERIENCIA EN ENSAYOS CLÍNICOS

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

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

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

Reacciones adversas por Sistema corporal	Tige ciclina	Comparadores*
Cuerpo como un todo¹		
Dolor abdominal	6	4
Abscesos	2	2
Astenia	3	2
Dolor de cabeza	6	7
Infección	7	5
Sistema cardiovascular		
Flebitis	3	4
Sistema digestivo		
Diarrea	12	11
Dispepsia	2	2
Náusea	26	13
Vómitos	18	9
Sistema hemático y linfático		
Anemia	5	6
Metabólico y Nutricional		
Incremento de la Fosfatasa alcalina	3	3
Incremento de la amilasa	3	2
Bilirrubinemia	2	1
BUN incrementado	3	1
Curación anormal	3	2
Hiponatremia	2	1
Hipoproteíнемia	5	3
SGOT incrementado ⁴	4	5
SGPT incrementado	5	5
Sistema respiratorio		
Neumonía	2	2
Sistema nervioso		
Mareo	3	3
Piel y apéndices		
Erupción	3	4

*Vancomicina / Aztreonam, Imipenem / Cilastatina, Levofloxacin, Linezolid.

¹Las anomalías de pruebas de la función hepática en pacientes tratados con tige ciclina se informaron con mayor frecuencia en el período posterior a la terapia en comparación con los pacientes tratados con comparadores, que ocurrieron con mayor frecuencia en la terapia.

En ensayos Fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, la muerte ocurrió en el 4% de los pacientes que recibieron tige ciclina y en el 3% de los pacientes que recibieron fármacos comparadores. En un análisis agrupado de estos ensayos, basado en un modelo de efectos aleatorios por peso del ensayo, la diferencia de riesgo ajustada de mortalidad por todas las causas fue del 0,6% entre tige ciclina

y los pacientes tratados con los comparadores (ver Tabla 2). La causa del desequilibrio no se ha establecido. En general, las muertes fueron el resultado de un empeoramiento de la infección, complicaciones de la infección o comorbilidades subyacentes.

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

Tipo de infección	Tige ciclina %	Comparador%	Diferencia de riesgo* % (IC del 95%)
cSSSI	1,4	0,7	0,7
cIAI	3,0	2,2	0,8
CAP	2,8	2,6	0,2
HAP	14,1	12,2	1,9
Non-VAP ¹	12,2	12,2	0,0
VAP ²	19,1	12,3	6,8
RP	8,6	4,7	3,9
DFI	1,3	0,6	0,7
General ajustado	4,0	3,0	0,6

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

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

¹Estos son subgrupos de la población HAP.

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

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

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

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

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

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

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

Sistema cardiovascular: tromboflebitis.

Sistema digestivo: anorexia, ictericia, heces anormales.

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

Sentidos especiales: perversión del gusto.

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

Piel y apéndices: prurito.

Sistema urogenital: Infección fúngica vaginal, vaginitis, leucorrea.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de tige ciclina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tama-

ño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

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

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 56.071

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.

Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 16/10/2020



TIZOXIM® TIGECICLINA 50 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula Cualitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Tige ciclina.....50,0 mg
Lactosa monohidrato.....100,0 mg
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodioc.s.p. ajuste de pH

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Infusión intravenosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinfeccioso de uso sistémico. Antibacterianos: Tetraciclinas.

Código ATC: J01AA12.

INDICACIONES

Infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel

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

Infecciones intraabdominales complicadas

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

Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad

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

Limitaciones de uso

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

Uso

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

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado. Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Tige ciclina.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

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

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

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

Deben obtenerse muestras apropiadas para el examen bacteriológico para aislar e identificar los or-ganismos causantes y determinar su susceptibilidad a la tigeiciclina.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Resistencia

Hasta la fecha no se ha observado resistencia cruzada entre la tigeiciclina y otros antibacterianos. La tigeiciclina se ve menos afectada por los dos mecanismos principales de resistencia a tetraciclinas, la protección ribosomal y el flujo de salida. Además, la tigeiciclina no se ve afectada por mecanismos de resistencia como las betalactamasas (incluidas las betalactamasas de espectro extendido), las modificaciones del sitio del objetivo, las bombas de salida de macrólidos o los cambios del objetivo de las enzimas (por ejemplo, la girasa/topoisomerasas). Sin embargo, algunos aislados que producen betalactamasas de espectro extendido pueden conferir resistencia a la tigeiciclina a través de otros mecanismos de resistencia. La resistencia a la tigeiciclina en algunas bacterias (por ejemplo, *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* *complex*) se asocia con bombas de eflijo multiresistentes (MDR).

Interacción con otros antimicrobianos

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

Actividad antimicrobiana

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

Bacterias gram-positivas

Enterococcus faecalis (islotes sensibles a la vancomicina)

Staphylococcus aureus (islotes susceptibles y resistentes a la meticilina)

Streptococcus agalactiae

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

Streptococcus pneumoniae (islotes sensibles a la penicilina)

Streptococcus pyogenes

Bacterias Gram-negativas

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Legionella pneumophila

Bacterias anaeróbicas

Bacteroides fragilis

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides uniformis

Bacteroides vulgatus

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus micros

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

Bacterias gram-positivas

Enterococcus avium

Enterococcus casseliflavus

Enterococcus faecalis (islotes resistentes a vancomicina)

Enterococcus faecium (islotes sensibles y resistentes a la vancomicina)

Enterococcus gallinarum

Listeria monocytogenes

Staphylococcus epidermidis (islotes susceptibles y resistentes a la meticilina)

Staphylococcus haemolyticus

Bacterias Gram-negativas

*Acinetobacter baumannii**

Aeromonas hydrophila

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Haemophilus influenzae (resistente a la ampicilina)

Haemophilus para influenzae

Pasteurella multocida

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Bacterias anaeróbicas

Bacteroides distansois

Bacteroides ovatus

Peptostreptococcus spp.

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Otras bacterias

Mycobacterium abscessus

Mycobacterium fortuitum

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

Electrofisiología cardíaca

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

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

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

Eliminación

Metabolismo: La tigeiciclina no se metaboliza ampliamente. La tigeiciclina se recupera en heces y orina, junto con una proporción de glucurónido, un metabolito N-acetilto y un epímero de tigeiciclina. La tigeiciclina es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp). Se desconoce la posible contribución del transporte mediado por P-gp a la disposición *in vivo* de tigeiciclina.

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

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

POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

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

Anicianos

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

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

Pacientes pediátricos

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

Género

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

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

Raza

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

ESTUDIOS DE INTERACCIÓN DE DROGAS

Digoxina

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

Warfarina

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

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

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

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

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para adultos

El régimen de dosificación recomendado para tigeiciclina es una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas. Las infusiones intravenosas de tigeiciclina deben administrarse durante aproximadamente 30 a 60 minutos cada 12 horas.

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

Vía de administración: Infusión intravenosa.

POSOLOGÍA EN POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia hepática

No se justifica un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh Á y Child Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis inicial

de tigeiciclina debe ser de 100 mg, seguida de una dosis de mantenimiento reducida de 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) deben tratarse con precaución y controlarse para determinar la respuesta al tratamiento.

Pacientes pediátricos

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

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

MODO DE EMPLEO

Método de preparación y administración

Cada vial de Tizoxim® debe reconstituirse con 5,3 mL de inyección de cloruro de sodio al 0,9%, inyección de dextrosa al 5% o inyección de Ringer lactato para lograr una concentración de 10 mg/mL de Tizoxim®. El vial debe agitarse suavemente hasta que el medicamento se disuelva. A continuación, retire 5 mL de la solución reconstituida del vial y añádalo a una bolsa intravenosa de 100 mL para infusión (para una dosis de 100 mg, reconstituya dos viales; para una dosis de 50 mg, reconstituya un vial). La concentración máxima en la bolsa para infusión intravenosa debe ser 1 mg/mL. La solución reconstituida debe presentar color amarillo o naranja; Si no, la solución debe ser descartada. Los productos de medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración (por ejemplo, verde o negro) antes de la administración.

Tizoxim® puede administrarse por vía intravenosa a través de una vía específica o de una vía en Y. Si se utiliza la misma línea intravenosa para la infusión secuencial de varios medicamentos, la línea se debe lavar antes y después de la infusión de Tizoxim® con inyección de cloruro de sodio al 0,9%, inyección de dextrosa al 5% o inyección de Ringer lactato. La inyección debe hacerse con una solución de infusión compatible con Tizoxim® y con cualquier otro medicamento administrado a través de esta línea común.

Conservación del reconstituido

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

Compatibilidades de drogas

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

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

Incompatibilidades de drogas

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Mortalidad por toda causa

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

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

Mortalidad por todas las causas

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

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

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

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

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

Según la bibliografía, un ensayo en pacientes con neumonía adquirida, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica, no demostró la eficacia de tigeiciclina. En este ensayo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tigeiciclina o un comparador. El subgrupo de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica que recibió tigeiciclina tuvo tasas de curación más bajas (47,9% versus 70,1% para la población clínicamente evaluable). Se observó mayor mortalidad en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica que recibieron tigeiciclina 19,1% versus 12,3% en pacientes tratados con comparador. Se observó una mortalidad particularmente alta entre los pacientes tratados con tigeiciclina con neumonía asociada a ventilación mecánica y bacteriemia al inicio del estudio (50,0% versus 7,7% en pacientes tratados con comparador).

Reacción anafiláctica

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

Efectos adversos hepáticos

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

Pancreatitis

Se ha producido en asociación al tratamiento con tigeiciclina pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales. El diagnóstico de pancreatitis aguda debe considerarse en pacientes que toman tigeiciclina y que desarrollan síntomas clínicos, signos o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. Se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos para pancreatitis. Los pacientes suelen mejorar después de la interrupción de la tigeiciclina. Se debe considerar el cese del tratamiento con tigeiciclina en los casos en que se sospeche el desarrollo de pancreatitis.

Decoloración de los dientes

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

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

Datos en animales

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

Diarrea asociada a Clostridium difficile

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

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

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

Sepsis/Shock Séptico en pacientes con perforación intestinal

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

Efectos adversos de la clase tetraciclina

La tigeiciclina es estructuralmente similar a los medicamentos antibacterianos de la clase tetraciclina y puede tener efectos adversos similares. Tales efectos pueden incluir: fotosensibilidad, pseudotu-