SPEMICINA® 50

TIGECICLINA 50 mg

Venta Bajo Receta Polvo Liofilizado para Solución para Perfusión

Industria Paraguaya V.A.: Infusión Intravenosa

FORMULA:

Cada vial contiene:

Tigeciclina.......................................................................................................................50 mg.

Excipientes........................................................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antibacteriano para uso sistémico.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS

La Tigeciclina, un antibiótico de la clase de las glicilciclinas, inhibe la traducción de las proteínas en las bacterias al unirse a la subunidad ribosomal 30S y bloquear la entrada de las moléculas del amino-acil del ARNt en el sitio A del ribosoma. Esto impide la incorporación de los residuos del aminoácido en las cadenas peptídicas elongadas. La Tigeciclina contiene una molécula glicilamido unida a la posición 9 de la minociclina. Este modelo de sustitución no está presente en ninguna tetraciclina natural o semisintética e imparte ciertas propiedades microbiológicas que trascienden cualquier conocimiento de la actividad in vitro e in vivo de cualquier derivado de las tetraciclinas conocido. Adicionalmente, la Tigeciclina puede superar los dos mecanismos más grandes de resistencia a las tetraciclinas, protección ribosomal y bombas de eflujo. Por consiguiente, la Tigeciclina ha mostrado su actividad in vitro e in vivo contra un amplio espectro de bacterias patógenas. No se ha observado resistencia cruzada entre la Tigeciclina y otros antibióticos. En los estudios in vitro, no se ha observado antagonismo entre la Tigeciclina y otros antibióticos comúnmente utilizados. En general, la Tigeciclina se considera bacteriostática. Se observó una reducción de 2-Log del recuento de colonias, a 4 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), con Tigeciclina contra Enterococcus spp., Staphylococcus aureus y Escherichia coli. Sin embargo, la Tigeciclina ha mostrado alguna actividad bactericida, y una reducción de 3-Log contra Neisseria gonorrhoeae. La Tigeciclina ha mostrado además actividad bactericida contra cepas de patógenos respiratorios comunes de S. pneumoniae, H. influenzae y L. pneumophilia.

Absorción: La Tigeciclina se administra por vía intravenosa, y por lo tanto tiene 100% de biodisponibilidad.

Distribución: In vitro, la unión de Tigeciclina a proteínas plasmáticas ocurre en rangos aproximadamente de 71% a 89% a concentraciones observadas en los estudios clínicos (0,1 a 1,0 mcg/mL). Los estudios de farmacocinética en animales y en humanos han demostrado que la Tigeciclina se distribuye fácilmente a los tejidos. En ratas que recibieron dosis única o múltiple de Tigeciclina marcada con 14C, la radioactividad fue bien distribuida en la mayoría de los tejidos, con una mayor exposición total observada en hueso, médula, tiroides, riñón, bazo y glándulas salivales. En humanos, el volumen de distribución en estado estable de la Tigeciclina estuvo en promedio entre 500 a 700 L (7 a 9 L/kg), indicando que la Tigeciclina se distribuye extensamente más allá del volumen del plasma y en los tejidos humanos.

Dos estudios examinaron el perfil farmacocinético en estado estable de la Tigeciclina en tejidos o fluidos específicos de sujetos sanos que recibían 100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas. En un estudio de lavado broncoalveolar, el área bajo la curva AUC0-12 h de Tigeciclina (134 mcg.h/mL) en células alveolares fue aproximadamente 77,5 veces mayor que el área bajo la curva AUC0-12 h en el suero de estos sujetos, y el AUC0-12 h (2,28 mcg.h/mL) en fluido epitelial fue aproximadamente 32% mayor que el AUC0-12 h en suero. En un estudio de ampollas cutáneas, el área bajo la curva AUC0-12h (1,61 mcg.h/mL) de Tigeciclina en el fluido de la ampolla fue aproximadamente 26% menor que el área bajo la curva AUC0-12 h en el suero de estos sujetos.

En un estudio de dosis única, se administró a los sujetos 100 mg de Tigeciclina antes de que fueran sometidos a procedimientos quirúrgicos o médicos para la extracción del tejido. 4 horas después de la administración de Tigeciclina, se midieron las concentraciones en las siguientes muestras de tejidos y fluidos: Vesícula biliar, pulmón, colon, líquido sinovial y hueso. La Tigeciclina alcanzó concentraciones mayores en tejidos versus en el suero de vesícula biliar (38 veces, n=6), pulmón (8,6 veces, n=1) y colon (2,1 veces, n=5). No se ha estudiado la concentración de Tigeciclina en estos tejidos después de dosis múltiples.

Metabolismo: La Tigeciclina no es metabolizada extensamente. En estudios in vitro con Tigeciclina utilizando microsomas de hígado humano, trozos de hígado, y hepatocitos condujeron a la formación de solo trazas de metabolitos. En hombres voluntarios sanos recibiendo la Tigeciclina radiomarcada con 14C, la Tigeciclina fue el material primario radiomarcado recuperado en orina y heces, pero un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la Tigeciclina (cada uno no más del 10% de la dosis administrada) también estuvieron presentes. Eliminación: La recuperación del total de radioactividad en heces y orina siguientes a la administración de Tigeciclina radiomarcada con 14C indica que el 59% de la dosis es eliminada por excreción biliar y fecal, y 33% es excretada en orina. Por lo general, la ruta primaria de eliminación de la Tigeciclina es la excreción biliar de Tigeciclina inalterada. La glucuronidación y la excreción renal de la Tigeciclina inalterada son rutas secundarias.

Poblaciones especiales: Insuficiencia hepática: En un estudio que comparó 10 pacientes con deterioro hepático leve, (Child Pug A), 10 pacientes con deterioro hepático moderado (Child Pug B), y cinco pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C) con 23 sujetos sanos de control, equivalentes en edad y peso, la disposición farmacocinética de una dosis única de Tigeciclina no se modificó en los pacientes con deterioro hepático leve. Sin embargo, la depuración sistémica de Tigeciclina se redujo en 25%, y la vida media de Tigeciclina se prolongó 23% en pacientes con deterioro hepático moderado (Child Pugh B). Adicionalmente, la depuración sistémica de Tigeciclina se redujo 55%, y la vida media de Tigeciclina se prolongó 43% en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Basados en el perfil farmacocinético de la Tigeciclina, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). Sin embargo, en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C), la dosis de Tigeciclina debe reducirse a 100 mg seguidos de 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C) deben tratarse con precaución y debe monitorearse para la respuesta al tratamiento (ver Posología: Uso en pacientes con deterioro hepático). Insuficiencia renal: Un estudio con dosis única comparó seis sujetos con deterioro renal severo (depuración de creatinina ClCr =30 mL/min), cuatro pacientes con enfermedad renal terminal recibieron Tigeciclina 2 horas antes de la hemodiálisis, cuatro pacientes con enfermedad renal terminal recibieron Tigeciclina después de la hemodiálisis y seis sujetos sanos de control. El perfil farmacocinético de la Tigeciclina no se alteró en ningún grupo de pacientes con deterioro renal, tampoco se removió la Tigeciclina con la hemodiálisis. No es necesario el ajuste de la dosis de Tigeciclina en pacientes con deterioro renal o en pacientes que están bajo hemodiálisis (ver Posología: Uso en pacientes con deterioro renal). Ancianos: No se observaron diferencias en la farmacocinética de ancianos sanos (n=15, entre 65-75 años; n=13, mayores de 75 años, y sujetos más jóvenes (n=18) recibiendo una dosis única de 100 mg de Tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis basado en la edad. Niños: No se ha establecido la farmacocinética de la Tigeciclina en pacientes menores de 18 años de edad.

Género: En un análisis agrupado de 38 mujeres y 298 hombres que participaron en estudios farmacológicos clínicos, no hubo diferencia significativa en la media (±SD) de depuración de la Tigeciclina entre mujeres (20,7±6,5 L/h), y hombres (22,8±8,7 L/h). Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis basado en el género.Raza: En un análisis agrupado de 73 sujetos asiáticos, 53 sujetos negros, 15 sujetos hispánicos, 190 sujetos blancos y 3 sujetos clasificados como “otros”, que participaron en estudios clínicos farmacológicos, no hubo diferencias significativas en la media (±SD) de la depuración de Tigeciclina entre los asiáticos (28,8±8,8 L/h), negros (23,0±7,8 L/h), hispánicos (24,3±6,5 L/h), blancos (22,1±8,9 L/h) y “otros” (25,0±4,8 L/h). Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis basado en la raza.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

La Tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos: Infecciones ocasionadas por bacterias grampositivas, grampositivas resistentes, gramnegativas y gramnegativas resistentes, anaerobias y atípicas susceptibles a Tigeciclina.

Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas, incluyendo las causadas por Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina (SARM), Escherichia coli, Enterococcus faecalis (cepas resistentes a la vancomicina), Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus grp. (incluye S. anginosus, S. intermedius y S. constellatus), Streptococcus pyogenes, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae y Bacteroides fragilis.

Infecciones intraabdominales complicadas causadas por Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis (cepas sensibles a la vancomicina), Staphylococcus aureus (cepas sensibles y resistentes a meticilina), 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 adquirida en la comunidad causada por Streptococcus pneumoniae (cepas sensibles a penicilina), incluye casos con bacteremia concurrente, Haemophilus influenzae (cepas beta-lactamasa negativo) y Legionella pneumophila.

POSOLOGIA:

El régimen de dosificación recomendado para la Tigeciclina es una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas.

Las infusiones intravenosas (IV) de Tigeciclina deben administrarse aproximadamente durante 30 a 60 minutos cada 12 horas.

La duración recomendada del tratamiento con Tigeciclina para infecciones de piel y tejidos blandos complicadas, o para infecciones intraabdominales complicadas es de 5 a 14 días. La duración recomendada del tratamiento con Tigeciclina para la neumonía adquirida en la comunidad está entre 7 a 14 días. La duración de la terapia debe guiarse por la severidad y el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Uso en pacientes con deterioro renal: No es necesario el ajuste de la dosis de Tigeciclina en pacientes con deterioro renal o en pacientes bajo hemodiálisis (ver Farmacocinética: Insuficiencia renal).

Uso en pacientes con deterioro hepático: No es necesario el ajuste de la dosis de Tigeciclina en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). Basados en el perfil farmacocinético de la Tigeciclina en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C), la dosis de Tigeciclina debe ajustarse a 100 mg seguida por 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y monitoreados en la respuesta al tratamiento (ver Farmacocinética: Insuficiencia renal).

Uso en niños: La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas. Por lo tanto, el uso en pacientes menores de 18 años de edad no está recomendado (ver Precauciones y Advertencias).

Uso en pacientes de edad avanzada: No es necesario el ajuste de la dosis de Tigeciclina en pacientes ancianos (ver Uso geriátrico).

Raza y género: No es necesario el ajuste de la dosis de Tigeciclina basado en la raza o el género (ver Farmacocinética).

Modo de preparación de la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración: El polvo liofilizado debe reconstituirse con 5,3 mL de cloruro de sodio al 0,9% para inyección USP, de dextrosa al 5% para inyección USP o lactato de Ringer para inyección, USP, para alcanzar una concentración de 10 mg/mL de Tigeciclina. El vial debe agitarse suavemente hasta que el fármaco se disuelva. Luego, deben extraerse del vial 5 mL de la solución reconstituida y añadirse a una bolsa para infusión IV de 100 mL. Para una dosis de 100 mg, reconstituir utilizando dos viales en una bolsa para infusión IV de 100 mL. (Nota: El vial contiene un 6% de exceso. Por lo tanto 5 mL de solución reconstituida es equivalente a 50 mg del fármaco). La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja; si no lo es, la solución debe ser descartada. Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para ver si existen partículas suspendidas y cambio en el color (p. ej., verde o negro), siempre que la solución y envase lo permitan. Una vez reconstituida, la Tigeciclina puede ser almacenada a temperatura ambiente hasta por 24 horas (hasta por 6 horas en el vial reconstituido y el tiempo restante en la bolsa para infusión IV). Este medicamento solo debe utilizarse para la administración de una única dosis; cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

CONTRAINDICACIONES:

La Tigeciclina está contraindicada para uso en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Tigeciclina

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Anafilaxia/Reacciones anafilactoides han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Tigeciclina y que pueden ser amenazantes para la vida.

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son similares estructuralmente a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Por lo tanto, la Tigeciclina debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas.

Los resultados de estudios con Tigeciclina en ratas han mostrado cambio en la coloración ósea. La Tigeciclina puede asociarse con el cambio permanente del color de los dientes en humanos durante el desarrollo de los mismos.

Ha sido reportada colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos, que puede variar en un rango de severidad de leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten una diarrea subsiguiente a la administración de cualquier antibiótico.

Debe tenerse precaución cuando la Tigeciclina sea considerada como monoterapia en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) secundarias a perforación intestinal clínica aparente. En estudios de IIAc de fase 3 (n=1642), 6 pacientes fueron tratados con Tigeciclina y 2 pacientes fueron tratados con imipenem/cilastatina, los cuales tenían perforación intestinal y desarrollo de sepsis/choque séptico. Los 6 pacientes tratados con Tigeciclina tuvieron un alto puntaje APACHE II (media=13) en comparación con los 2 pacientes tratados con imipenem/cilastatina (APACHE II= 4 y 6). Debido a las diferencias en la línea base del puntaje APACHE II entre los grupos de tratamiento y el pequeño número de casos, la relación de éste desenlace de tratamiento no puede ser establecida.

Se han reportado casos aislados de disfunción hepática e insuficiencia hepática en pacientes que estaban siendo tratados con Tigeciclina.

Antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a las tetraciclinas y pueden tener reacciones adversas similares. Dentro de los efectos adversos se pueden incluir: Fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, y acción antianabólica (lo cual ha conducido al incremento del BUN, azoemia, acidosis e hiperfosfatemia). Como con las tetraciclinas, se ha reportado pancreatitis con el uso de Tigeciclina.

La seguridad y la eficacia de la Tigeciclina en pacientes con neumonía intrahospitalaria no han sido establecidas. En un estudio de pacientes con neumonía intrahospitalaria, los pacientes recibieron Tigeciclina aleatoriamente (100 mg inicialmente y luego 50 mg cada 12 horas) o un comparador. Además, a los pacientes se les permitió recibir terapia complementaria especificada. El subgrupo de pacientes con neumonía asociada al ventilador que recibieron Tigeciclina tuvieron menores tasas de curación (47,9% frente a 70,1% para la población evaluable clinicamente) y mayor mortalidad que el comparador (25/131 [19,1%] frente a 14/122 [11,5%].

Al igual que con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede resultar en un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben vigilarse cuidadosamente durante la terapia. Si ocurre una superinfección, deben tomarse las medidas pertinentes.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron Tigeciclina:

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

En un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos sanos, se coadministraron Tigeciclina (100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas) y digoxina (0,5 mg seguidos por 0,25 mg cada 24 horas). La Tigeciclina disminuyó levemente la Cmáx. de digoxina en un 13%, pero no afectó el AUC o la depuración de digoxina. Este pequeño cambio en la Cmáx. no afectó los efectos farmacodinámicos en estado estable de digoxina, como se midió por los cambios en los intervalos del ECG. Adicionalmente, la digoxina no afectó el perfil farmacocinético de la Tigeciclina. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis deTigeciclina cuando se coadministra con digoxina.

La administración concomitante de Tigeciclina (100 mg seguidos por 50 mg cada 12 horas) y warfarina (25 mg en única dosis) en sujetos sanos resultó en una disminución en la depuración de R-warfarina y S-warfarina en 40% y 23%, y un aumento en el AUC en 68% y 29%, respectivamente. La Tigeciclina no alteró significativamente los efectos de la warfarina sobre el aumento de la relación normalizada internacional (INR). Adicionalmente, la warfarina no afectó el perfil farmacocinético de la Tigeciclina. Sin embargo, el tiempo de protrombina y otras pruebas de anticoagulación apropiadas deben ser monitorizadas si se coadministra Tigeciclina con warfarina.

Estudios in vitro de microsomas de hígado humano indicaron que la Tigeciclina no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las 6 isoformas del citrocromo CYP450: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Por lo tanto, no se espera que la Tigeciclina altere el metabolismo de los fármacos metabolizados por estas enzimas. Además, y debido a que la Tigeciclina no se metaboliza extensamente, no se espera que la depuración de la Tigeciclina se afecte por fármacos que inhiban o induzcan la actividad de estas isoformas del CYP450.

El uso concurrente de antibióticos con anticonceptivos orales puede ocasionar una menor eficacia de los anticonceptivos orales.

Interferencia con exámenes de laboratorio y otros diagnósticos: No se han reportado interacciones del fármaco con exámenes de laboratorio.

Efectos sobre actividades que requieren concentración y desempeño: La Tigeciclina puede causar mareos (ver Reacciones Adversas), lo cual puede perjudicar la habilidad para manejar y/o operar maquinaria.

Abuso y dependencia: No se ha demostrado el abuso y la dependencia al fármaco, y estos son improbables.

SOBREDOSIFICACION:

No hay información específica disponible para el tratamiento de sobredosificación con Tigeciclina. La administración intravenosa de Tigeciclina como única dosis de 300 mg durante 60 minutos en voluntarios sanos resultó en una incidencia aumentada de náusea y vómito. La Tigeciclina no es removida en cantidades significativas con la hemodiálisis.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Uso durante el embarazo: La Tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los resultados de estudios en animales indican que la Tigeciclina atraviesa la placenta y se encuentra en los tejidos fetales. Se ha observado una disminución del peso fetal en ratas y conejos (con retraso asociado en la osificación) y pérdidas fetales en conejos.

La Tigeciclina no fue teratogénica en ratas y conejos. En los estudios preclínicos de seguridad, la Tigeciclina marcada con 14C atravesó la placenta y se encontró en los tejidos fetales, incluyendo estructuras óseas fetales. La administración de Tigeciclina se asoció con leves disminuciones en los pesos fetales y una incidencia aumentada de anomalías esqueléticas menores (retraso en la osificación del hueso) a exposiciones de 4,7 veces y 1,1 veces la dosis diaria humana basados en el área bajo la curva (AUC) en ratas y conejos, respectivamente. Se observó una incidencia aumentada de pérdidas fetales a exposiciones de 1,1 veces la dosis diaria humana basándose en el AUC en conejos, a dosis que producen mínima toxicidad materna.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Tigeciclina en mujeres embarazadas. La Tigeciclina debería usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

La Tigeciclina no ha sido estudiada para el uso durante el trabajo de parto y el parto.

Uso durante la lactancia: Los resultados de estudios en animales utilizando Tigeciclina marcada con 14C, indican que la Tigeciclina se excreta rápidamente por la leche en ratas lactantes. Conforme con la limitada biodisponibilidad oral de la Tigeciclina, existe muy poca o ninguna exposición sistémica a Tigeciclina en las crías lactantes como resultado de exposición a la leche materna.

Se desconoce si éste fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administre la tigeciclina a mujeres lactantes (ver Precauciones y Advertencias ).

Uso en pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas. Por lo tanto el uso en pacientes menores de 18 años de edad no está recomendado (ver Precauciones y Advertencias).

Uso en pacientes geriátricos: Del total de sujetos que recibieron Tigeciclina en estudios clínicos de Fase 3 (n=2514), 664 pacientes tenían 65 años o más, mientras 288 pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias inesperadas de seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no debe descartarse una mayor sensibilidad para eventos adversos en algunos individuos mayores.

CONSERVACION:

Conservar por debajo de 25 ºC. Una vez reconstituido y diluido la Tigeciclina debe utilizarse inmediatamente.

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 1 vial con polvo liofilizado para solución para perfusión.

Caja conteniendo 10 viales con polvo liofilizado para solución para perfusión.

Este medicamento debe ser usado únicamente por prescripción médica, y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma éste producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M. S. P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS