

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tygacil 50 mg polvo para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Tygacil de 5 ml contiene 50 mg de tigeciclina. Después de la reconstitución, 1 ml contiene 10 mg de tigeciclina.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo liofilizado o torta liofilizada de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tygacil está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
- Infecciones complicadas intra-abdominales.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada para adultos consiste en una dosis inicial de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días.

La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad, el sitio de la infección y la respuesta clínica del paciente.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child Pugh A y Child Pugh B).

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis de Tygacil debe reducirse a 25 mg cada 12 horas, administrados tras la dosis inicial de 100 mg. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) deben tratarse con precaución, vigilando su respuesta al tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis (ver sección 5.2.).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2.).

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Tygacil en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia (ver secciones 5.2 y 4.4).

Forma de administración

Tygacil debe administrarse únicamente mediante perfusión intravenosa durante 30-60 minutos (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Los pacientes con hipersensibilidad a antibióticos del tipo de las tetraciclinas pueden presentar hipersensibilidad a la tigeciclina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. 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 cerebrii*, pancreatitis, y acción anti-anabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia. Durante los ensayos clínicos se han comunicado de forma rara casos de pancreatitis asociados al uso de tigeciclina (ver sección 4.8).

La experiencia sobre el uso de la tigeciclina en el tratamiento de infecciones en pacientes con enfermedades subyacentes graves es limitada.

En los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y de tejidos blandos, el tipo de infección más común entre los pacientes tratados con tigeciclina fue la celulitis (59 %), seguida por los abscesos mayores (27,5 %). No se incluyeron pacientes con enfermedad subyacente grave, tales como pacientes inmunodeprimidos, pacientes con infecciones de úlceras de decúbito o pacientes con infecciones que requieren más de 14 días de tratamiento (por ejemplo, fascitis necrotizante). Se incluyeron algunos pacientes con infecciones de pie diabético (5%). Así mismo, se incluyó un número limitado de pacientes con factores co-mórbidos tales como diabetes (20%), enfermedad vascular periférica (7%), usuarios de drogas por vía parenteral (2%) e infección por VIH (1%). Se dispone también de una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteremia concurrente (3%). Por consiguiente, se aconseja tener precaución cuando dichos pacientes sean tratados.

En los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas, el tipo de infección más común entre los pacientes tratados con tigeciclina fue apendicitis complicada (51%). Otros diagnósticos menos frecuentes fueron colecistitis complicada (14%), absceso intra-abdominal (10%), perforación de intestino (10%) y perforación de úlcera gástrica o duodenal de menos de 24 horas de evolución (5%). De estos pacientes, un 76% presentó peritonitis difusa asociada (peritonitis aparente en la exploración quirúrgica). Así mismo, el número de pacientes con enfermedad subyacente grave, tales como pacientes inmunodeprimidos, pacientes con puntuación > 15 en la escala APACHE II (4%), o con abscesos intra-abdominales múltiples quirúrgicamente confirmados (10%) fue limitado. Existe también una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con bacteremia concurrente (6%). Por tanto, debe tenerse precaución cuando dichos pacientes sean tratados.

Se debe considerar la utilización de tigeciclina en combinación con otro agente antibacteriano siempre que se vaya a tratar a pacientes con infecciones complicadas intra-abdominales (IcIA) graves secundarias a una perforación intestinal clínicamente aparente o a pacientes con sepsis incipiente o con shock séptico (ver sección 4.8).

El efecto de la colestasis sobre la farmacocinética de tigeciclina no ha sido debidamente establecido. Dado que la excreción biliar supone aproximadamente el 50 % de la excreción total de tigeciclina, los pacientes que presentan colestasis deben ser cuidadosamente monitorizados.

En pacientes tratados con tigeciclina y que reciben simultáneamente anticoagulantes se debe monitorizar el tiempo de protombina u otro test de anticoagulación adecuado (ver sección 4.5).

Con casi todos los agentes antibacterianos se han observado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede oscilar de leve a amenazante para la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier agente antibacteriano.

La administración de tigeciclina puede dar lugar a la aparición de microorganismos resistentes (incluyendo hongos), causantes de sobreinfecciones. Los pacientes deberían ser cuidadosamente monitorizados durante la terapia y si ocurriera una sobreinfección, se deberían tomar las medidas apropiadas.

Los resultados de estudios realizados en ratas con tigeciclina han demostrado cambios en la coloración del hueso. La tigeciclina puede asociarse a una coloración permanente de los dientes en humanos, si se utiliza durante el desarrollo de la dentición.

Tygacil no debe utilizarse en niños menores de 8 años debido a que puede producir una coloración de la dentadura, y no se recomienda en adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

La administración concomitante de tigeciclina y warfarina (25 mg como dosis única) en individuos sanos dio lugar a una disminución del aclaramiento del 40% y del 23% de R-warfarina y de S-warfarina, y a un aumento del AUC del 68% y del 29%, respectivamente. El mecanismo de esta interacción no ha sido todavía dilucidado. Los datos disponibles no sugieren que esta interacción pueda dar lugar a cambios significativos del INR. Sin embargo, puesto que la tigeciclina puede prolongar tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), cuando se administre tigeciclina junto con anticoagulantes (ver sección 4.4) se deben monitorizar estrechamente los tests relevantes de la coagulación (ver sección 4.4). La warfarina no afectó al perfil farmacocinético de la tigeciclina.

La tigeciclina no se metaboliza ampliamente. Por consiguiente, no se espera que el aclaramiento de tigeciclina se vea afectado por las sustancias activas que inhiben o inducen la actividad de las isoformas del CYP450. *In vitro*, la tigeciclina no es un inhibidor competitivo de las enzimas del CYP450 (ver sección 5.2). No obstante, la posibilidad de inhibición a través de un mecanismo llamado “mechanism-based inhibition” no ha sido evaluada y no puede ser excluida (ver la interacción con warfarina más arriba).

La administración de tigeciclina a la dosis recomendada en adultos sanos no modificó la absorción de digoxina (0,5 mg seguidos por 0,25 mg diarios) ni en velocidad ni en magnitud. El aclaramiento de digoxina tampoco se vio alterado. La digoxina no afectó al perfil farmacocinético de tigeciclina. Por tanto, no es necesario un ajuste de la dosis cuando se administra tigeciclina con digoxina.

En estudios *in vitro*, no se ha observado antagonismo entre tigeciclina y otras clases de antibióticos comúnmente utilizadas.

El uso concomitante de antibióticos con anticonceptivos orales puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de tigeciclina en mujeres embarazadas. Los resultados de estudios en animales han demostrado que tigeciclina puede causar daño fetal si se

administra durante el embarazo (ver sección 5.3.). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Al igual que en el caso de las tetraciclinas, la tigeciclina puede inducir defectos permanentes en la dentadura (coloración y daños en el esmalte) y un retraso de la osificación de fetos expuestos en el útero durante la última mitad de la gestación, así como de niños menores de ocho años de edad, debido a su distribución a tejidos con un turnover alto de calcio y a la formación de complejos quelantes de calcio (ver sección 4.4). La tigeciclina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Se desconoce si este medicamento se excreta por la leche materna. En estudios en animales, se ha observado que tigeciclina se excreta por la leche de ratas en periodo de lactancia. Dado que el riesgo potencial para el lactante no puede ser descartado, se debería tener precaución y considerar la interrupción de la lactancia si se estima que el tratamiento con tigeciclina es necesario (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios específicos de los efectos de tigeciclina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, tigeciclina puede producir mareos y estos pueden tener un efecto sobre la conducción y la utilización de máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

El número total de pacientes tratados con tigeciclina en ensayos clínicos de Fase 3 fue de 1.415. Se notificaron reacciones adversas en aproximadamente el 41% de los pacientes tratados con tigeciclina. El tratamiento se suspendió en un 5% de los pacientes debido a la aparición de reacciones adversas.

Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes acaecidas una vez iniciado el tratamiento o que empeoraron tras el inicio del mismo fueron náuseas (20%) y vómitos (14%). Dichas reacciones sucedieron de forma temprana (entre los días 1-2 del tratamiento), fueron generalmente de intensidad leve o moderada, y revirtieron al suspender el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos, se comunicaron las siguientes reacciones adversas:

Muy Frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy Raras $< 1/10.000$)

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: Abscesos, infecciones

Poco frecuentes: Sepsis / shock séptico

En los estudios de Fase 3, las reacciones adversas graves relacionadas con infecciones se notificaron con mayor frecuencia entre los sujetos tratados con tigeciclina (6,7 %) que entre los tratados con fármacos comparadores (4,6 %). Se observó una diferencia significativa en la incidencia de sepsis/shock séptico en el grupo de tigeciclina (1,5 %) frente al grupo comparador (0,5 %).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), prolongación del tiempo de protrombina (TP).

Poco frecuentes: Aumento del INR.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: Hipoproteinemia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Mareo

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Flebitis

Poco frecuentes: Tromboflebitis

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Náuseas, vómitos y diarrea.

Frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Pancreatitis aguda

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: Aumento en suero de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanina aminotransferasa (ALT), hiperbilirrubinemia.

La frecuencia de alteraciones de AST y de ALT entre los pacientes tratados con Tygacil fue mayor durante el período post-terapia, mientras que en el caso de los pacientes tratados con un fármaco comparador estas alteraciones ocurrieron más a menudo durante la terapia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Prurito, rash

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Reacción, inflamación, dolor, edema y flebitis en el lugar de administración.

Pruebas de laboratorio:

Frecuentes: Aumento de amilasa en suero, aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN).

En los estudios clínicos de Fase 3 en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, así como en infecciones intra-abdominales complicadas (IcIA), se produjo un 2,3 % de muertes (32/1.383) entre los pacientes que recibieron tigeciclina frente a un 1,6 % (22/1.375) en los pacientes que recibieron tratamiento con un comparador.

4.9 Sobredosis

No hay información específica disponible para el tratamiento de la sobredosis con tigeciclina. La administración intravenosa de una dosis única de 300 mg de tigeciclina, durante 60 minutos, en voluntarios sanos, dio lugar a aumento de náuseas y vómitos. Tigeciclina no se elimina en cantidades significativas por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Tetraciclinas, código ATC: J01AA12.

Modo de acción

Tigeciclina, un antibiótico del grupo de las glicilciclinas, actúa inhibiendo la traducción de proteínas en las bacterias uniéndose a la subunidad ribosomal 30S y bloqueando la entrada de moléculas aminoacil del ARNt al sitio A del ribosoma, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas.

De forma general, la tigeciclina se considera un agente bacteriostático. Con un valor 4 veces superior a la CMI (concentración mínima inhibitoria), la tigeciclina produjo una reducción de 2-log en el recuento de colonias de *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Mecanismos de resistencia

La tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas: la protección ribosomal y las bombas de flujo. Sin embargo, es vulnerable a las bombas de flujo multifármacos codificadas cromosómicamente de *Proteaeae* (ver a continuación) y de *Pseudomonas aeruginosa* (sistema de flujo MexXY-OprM). Debido a su mecanismo de acción, no es de esperar que tigeciclina presente resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos.

Los microorganismos de la familia *Proteaeae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp., y *Morganella* spp.) son generalmente menos sensibles a tigeciclina que otras *Enterobacteriaceae*. Así mismo, se ha detectado cierto grado de resistencia adquirida en *Klebsiella pneumoniae*, en *Enterobacter aerogenes*, y en *Enterobacter cloacae*. La disminución de la sensibilidad en ambos grupos se ha atribuido a la sobreexpresión de la bomba de flujo multifármacos no específica AcrAB. También se ha notificado sensibilidad reducida en *Acinetobacter baumannii*.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

Staphylococcus spp. S ≤ 0,5 mg/L y R > 0,5 mg/L

Streptococcus spp. distinto a *S. pneumoniae* S ≤ 0,25 mg/L y R > 0,5 mg/L

Enterococcus spp. S ≤ 0,25 mg/L y R > 0,5 mg/L

Enterobacteriaceae S ≤ 1^(^) mg/L y R > 2 mg/L

(^)^(^) La tigeciclina presenta una actividad *in-vitro* disminuida frente a *Proteus*, *Providencia*, y *Morganella* spp.

La evidencia clínica de eficacia de tigeciclina frente a anaerobios procede de infecciones polimicrobianas intra-abdominales, sin que se haya podido establecer una correlación entre los valores de CMI, los datos PK/PD y los resultados clínicos. Por consiguiente, no se proporciona un punto de corte de sensibilidad. Debe resaltarse que la distribución de la CMI para los organismos de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium* es amplia y puede incluir valores superiores a 2 mg/L de tigeciclina.

Se dispone de una evidencia limitada sobre la eficacia clínica de tigeciclina frente a enterococos. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados se ha observado que las infecciones polimicrobianas intra-abdominales responden al tratamiento con tigeciclina.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, y sería deseable tener información local sobre la resistencia existente, particularmente cuando se trata de infecciones graves. Si fuese necesario y, en particular, si la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente, en al menos algunos tipos de infecciones, es cuestionable, debería considerarse la necesidad de asesoramiento por un experto.

| Patógenos |
|--|
| Especies sensibles frecuentemente |
| <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> * (incluye <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> y <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> grupo viridans <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> |

| |
|--|
| Patógenos |
| <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Serratia marcescens</i> Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> † <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp. † <i>Prevotella</i> spp. |
| Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Organismos intrínsecamente resistentes |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |

* Especies para las cuales se considera que la actividad frente a las mismas se ha demostrado satisfactoriamente en ensayos clínicos.

† Ver más arriba sección 5.1, *Puntos de corte*.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tigeciclina se administra de forma intravenosa y por lo tanto presenta un 100 % de biodisponibilidad.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas in vitro de tigeciclina es aproximadamente de entre un 71 % y un 89 %, en las concentraciones observadas en los ensayos clínicos (0,1 a 1,0 µg/ml). Estudios farmacocinéticos en animales y en humanos han demostrado que la tigeciclina se distribuye ampliamente a los tejidos.

En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de ¹⁴C-tigeciclina, la radioactividad se distribuyó a la mayoría de los tejidos siendo la exposición más elevada en la médula ósea, glándulas salivales, glándula tiroidea, bazo y riñón. En seres humanos, el promedio del volumen de distribución de tigeciclina en estado estacionario es de 500 a 700 l (de 7 a 9 l/kg), lo que indica que tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos.

No se dispone de datos sobre si la tigeciclina atraviesa la barrera hematoencefálica en seres humanos.

En estudios de farmacología clínica en los que se utilizó la pauta de 100 mg de tigeciclina seguidos de 50 mg cada 12 horas se obtuvo una C_{max} sérica en estado estacionario de 866±233 ng/ml cuando tigeciclina se administró mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos y de 634±97 ng/ml cuando se administró mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos. La AUC_{0-12h} en estado estacionario fue de 2349±850 ng•h/ml.

Metabolismo

Se estima que, en promedio, menos de un 20 % de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. En voluntarios sanos varones, tras la administración de ¹⁴C-tigeciclina, se observó que la tigeciclina inalterada fue el primer material marcado con ¹⁴C recuperado en orina y en heces. No obstante, un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina se encontraban también presentes.

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por las siguientes isoformas del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4.

Eliminación

La recuperación de la radioactividad total en heces y orina después de la administración de ¹⁴C-tigeciclina indica que el 59 % de la dosis es eliminada por excreción biliar/fecal, y el 33 % se excreta por orina. Globalmente, la ruta primaria de eliminación de tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada. La glucuronidación y la excreción renal de tigeciclina inalterada son rutas secundarias.

El aclaramiento total de tigeciclina tras una perfusión intravenosa es de 24 l/h. El aclaramiento renal es aproximadamente el 13 % del aclaramiento total. La tigeciclina muestra una eliminación poliexponencial en el suero con una semivida de eliminación terminal media de 42 horas tras dosis múltiples, aunque existe una alta variabilidad interindividual.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se vió alterada en pacientes con insuficiencia hepática leve. Sin embargo, el aclaramiento sistémico de tigeciclina se redujo entre un 25 % y un 55% y la semivida de tigeciclina se prolongó entre un 23 % y un 43% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh B y C) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se vió alterada en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, n=6). En caso de insuficiencia renal grave, el AUC fue un 30 % más elevado que en sujetos con una función renal normal (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre sujetos sanos de edad avanzada y sujetos más jóvenes (ver sección 4.2).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de tigeciclina en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.2).

Sexo

No hubo diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de tigeciclina entre hombres y mujeres. Se estima que el AUC es un 20 % más elevado en mujeres que en hombres.

Raza

No hubo diferencias en el aclaramiento de tigeciclina a causa de la raza.

Peso

No se apreciaron diferencias significativas en el aclaramiento, en el aclaramiento normalizado por el peso, ni en el AUC entre pacientes con diversos pesos corporales, incluyendo aquellos con un peso \geq 125 Kg. El AUC fue un 24 % más bajo en pacientes con un peso \geq 125 Kg. No existen datos disponibles en cuanto a pacientes con un peso igual o superior a 140 Kg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas de tigeciclina en ratas y perros, se ha observado depleción/atrofia linfóide de los nódulos linfáticos, bazo y timo, disminución de eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, en asociación con hipocelularidad de la médula ósea, así como

efectos adversos renales y gastrointestinales en exposiciones entre 8 y 10 veces la dosis diaria para seres humanos, basadas respectivamente en el AUC de ratas y perros. Estas alteraciones fueron reversibles después de dos semanas de tratamiento.

Se observó una alteración de la coloración ósea irreversible en ratas después de dos semanas de tratamiento.

Los resultados de estudios en animales indican que la tigeciclina atraviesa la placenta y se localiza en los tejidos fetales. En estudios de toxicidad sobre la reproducción, se ha observado una disminución del peso fetal en ratas y conejos (asociada con un retraso de la osificación) y pérdida del feto en conejos tratados con tigeciclina. Tigeciclina no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos.

Los resultados de los estudios en animales que utilizan tigeciclina marcada con ^{14}C indican que la tigeciclina se excreta ampliamente en la leche de ratas en periodo de lactancia. Debido a que la biodisponibilidad oral de tigeciclina es limitada, la exposición sistémica a tigeciclina en neonatos como resultado de la lactancia materna se espera que sea ínfima o inexistente.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de tigeciclina, pero los estudios a corto plazo de genotoxicidad de tigeciclina fueron negativos.

En los estudios en animales, la administración intravenosa en bolo de tigeciclina se ha asociado a una liberación de histamina. Estos efectos fueron observados en exposiciones de 14 y 3 veces la dosis diaria del ser humano, basadas en el AUC de ratas y perros respectivamente.

No se observó ninguna evidencia de fotosensibilidad en ratas después de la administración de tigeciclina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno

6.2 Incompatibilidades

Las sustancias activas siguientes no deberían ser administradas simultáneamente a través de la misma vía en Y que Tygacil: Anfotericina B, clorpromacina, metilprednisolona y voriconazol.

Tygacil no debe mezclarse con otros medicamentos para los que no se disponga de datos de compatibilidad (ver sección 6.6).

6.3 Periodo de validez

18 meses

Una vez reconstituido y diluido en la bolsa o en otro envase conveniente para perfusión (p.ej. frasco de vidrio), la tigeciclina debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del -envase

Viales de vidrio claro Tipo I de 5 ml provistos de tapón gris de goma butílica y cierre de aluminio snap-off. Tygacil se comercializa en envases de diez viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo liofilizado se debe reconstituir con 5,3 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o con solución para inyección de dextrosa 50 mg/ml (5 %) para conseguir una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina. El vial debe ser agitado vigorosamente hasta que se disuelva el medicamento. A continuación, se deben retirar inmediatamente del vial 5 ml de la solución reconstituida y añadirlos a una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml o a otro envase de perfusión adecuado (p.ej. frasco de vidrio).

Para obtener una dosis de 100 mg, se deben reconstituir dos viales en una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml u otro envase para perfusión apropiado (p.ej. frasco de vidrio). Nota: El vial contiene un exceso de dosis del 6%. Así, 5 ml de la solución reconstituida son equivalentes a 50 mg de la sustancia activa. La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja; si no lo fuera, la solución debe ser desechada. Los productos parenterales se deben examinar visualmente para verificar la existencia de partículas en suspensión o de cambios en la coloración de las partículas (p.ej. verde o negro) antes de la administración.

Tygacil se puede administrar por vía intravenosa a través de una vía específica o mediante una vía en Y. Si la misma vía intravenosa se utiliza para la infusión secuencial de otras sustancias activas, la vía se debe limpiar, antes y después de la infusión de Tygacil, con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para inyección o con una solución de dextrosa 50 mg/ml (5 %) para inyección. La inyección se debe efectuar con una solución de infusión compatible con tigeciclina y cualquier otro medicamento a través de esta línea común (ver sección 6.2.)

Este medicamento sólo debe utilizarse para la administración de una única dosis; cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y solución para inyección de dextrosa 50 mg/ml (5%).

Cuando la administración se realiza a través de una vía en Y, la compatibilidad de Tygacil, diluido en cloruro de sodio para inyección al 0,9 %, se ha verificado con los siguientes fármacos o diluyentes: dobutamina, dopamina HCl, lidocaína HCl, cloruro potásico, ranitidina HCl, lactato Ringer y teofilina.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
United Kingdom

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/336/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24 de abril de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
United Kingdom

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

El titular de la autorización de comercialización debe garantizar que, antes de que el producto sea comercializado, el sistema de farmacovigilancia será establecido y se encontrará en funcionamiento.

El titular de la autorización de comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades de farmacovigilancia adicionales que se encuentran detalladas en el Plan de Farmacovigilancia.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

{NATURALEZA/TIPO}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tygacil 50 mg polvo para solución para perfusión.
Tigeciclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 mg de tigeciclina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 viales.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Antes de utilizar, leer el prospecto para conocer las instrucciones de reconstitución y de dilución del producto.
Para administración por vía intravenosa una vez reconstituido y diluido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
United Kingdom

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/336/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

{NATURALEZA/TIPO}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tygacil 50 mg polvo para perfusión.
Tigeciclina.
Sólo para uso IV.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACION PARA EL USUARIO

Tygacil 50 mg polvo para solución para perfusión tigeciclina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Tygacil y para qué se utiliza
2. Antes de usar Tygacil
3. Cómo usar Tygacil
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tygacil
6. Información adicional

1. QUÉ ES TYGACIL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Tygacil está indicado para el tratamiento de los siguientes tipos de infecciones graves:

- Infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos
- Infecciones complicadas intra-abdominales

2. ANTES DE USAR TYGACIL

No use Tygacil :

- si es usted alérgico (hipersensible) a la tigeciclina, principio activo de Tygacil. Si usted es alérgico a los antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p.ej. minociclina, doxiciclina, etc), podría ser alérgico a la tigeciclina.

Tenga especial cuidado con Tygacil :

- Informe a 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).
- En determinadas infecciones graves, su médico puede considerar la necesidad de utilizar Tygacil en combinación con otros antibióticos.
- Informe a su médico si está tomando ciertos medicamentos (denominados anticoagulantes) destinados a evitar un exceso de la coagulación de la sangre (ver también en este prospecto “**Uso de otros medicamentos**”).
- Informe a su médico si está tomando la píldora anticonceptiva, ya que puede necesitar un método anticonceptivo adicional mientras recibe Tygacil (ver también en este prospecto “**Uso de otros medicamentos**”).
- Informe a su médico 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.
- Informe a su médico antes de recibir Tygacil si padece diarrea. 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 haberse puesto primero en contacto con su médico.

- Mientras que los antibióticos, incluyendo Tygacil, combaten determinados tipos de bacterias, otros tipos de bacterias y de hongos pueden proseguir su crecimiento. Esto se conoce como sobrecrecimiento. Su médico deberá vigilarle para detectar posibles infecciones y tratarlas en caso de ser necesario.
- Tygacil no debe utilizarse en niños ni adolescentes (menores de 18 años). En niños menores de 8 años, tigeciclina puede inducir defectos dentales permanentes, tales como manchado de la dentadura en desarrollo.

Uso de otros medicamentos

Informe siempre a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Tygacil 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 la coagulación de la sangre. En caso de que así fuera, su médico le vigilará estrechamente.

Tygacil 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 Tygacil.

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO USAR TYGACIL

Tygacil debe ser administrado por un médico o por personal sanitario.

La dosis recomendada de Tygacil 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 periodo 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 Tygacil del que debiera

Si cree que pudiera haber recibido más dosis de la que debiera de Tygacil, avise inmediatamente a su médico o al personal sanitario.

Si se olvidaron de administrarle una dosis de Tygacil

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Los efectos secundarios más frecuentes, descritos al menos en 1 de cada 10 pacientes que reciben Tygacil, son:

- Nauseas, vómitos, diarrea.

Los efectos secundarios frecuentes, que afectan al menos a 1 de cada 100 pacientes pero a menos de 1 de cada 10 pacientes que reciben Tygacil, 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 mediante la que se administra el fármaco, incluyendo dolor, inflamación, tumefacción y formación de coágulos
- Dolor abdominal, dispepsia (malestar gástrico), anorexia (falta de apetito)
- Aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia (exceso de bilis en sangre).
- Prurito (picor), rash
- Dolor de cabeza
- Aumento de amilasa, que es una enzima presente en las glándulas salivales y el páncreas, aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN).

Los efectos secundarios poco frecuentes, que afectan al menos a 1 de cada 1.000 pacientes pero a menos de 1 de cada 100 pacientes que reciben Tygacil, son:

- 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 a insuficiencia de múltiples órganos y a la muerte)
- Descenso de los niveles de proteínas en sangre
- Pancreatitis aguda (inflamación del páncreas)
- Reacción local en la zona de la inyección (dolor, enrojecimiento, inflamación).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TYGACIL

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No utilice Tygacil después de la fecha de caducidad que aparece en el vial.

Almacenamiento tras la preparación

Una vez que el polvo ha sido reconstituido y diluido y esté listo para su uso, debe ser administrado prácticamente de inmediato.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tygacil

El principio activo es tigeciclina. Cada vial contiene 50 mg de tigeciclina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Tygacil se suministra en viales en forma de polvo o torta de color anaranjado antes de ser diluido. Tygacil se comercializa en envases de 10 viales. El polvo debe ser mezclado en el vial con una pequeña cantidad de solución. El vial debe ser agitado vigorosamente hasta que se disuelva el

medicamento. A continuación, la solución debe retirarse inmediatamente del vial y debe añadirse a una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml u otro envase hospitalario para perfusión apropiado.

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

| Titular de la autorización de comercialización: | Responsable de la fabricación: |
|---|--|
| Wyeth Europa Ltd. Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire, SL6 0PH United Kingdom | Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire PO9 2NG United Kingdom |

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Wyeth Pharmaceuticals S.A./N.V.
Tél/Tel:+32 10 49 47 11
Fax:+32 10 49 48 70

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ:+357 22 817690
Φαξ:+357 22 751855

Česká republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel:+420 2 67 294 111
Fax:+420 2 67 294 199

Magyarország

Wyeth Kft.
Tel:+36 1 453 33 30
Fax:+36 1 240 4632

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf:+45 44 88 88 05
Fax:+45 44 88 88 06

Malta

V.J. Salomone
Pharma Ltd.
Tel:+35621 220174
Fax:+35621 243026

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel:+49 251 2040
Fax:+49 251 204 1128

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567
Fax:+31 23 567 2599

**България/Esti/Latvija/Lietuva/
Österreich/România/Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел./Tel/Tālr:+43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:+43 1 89
114600

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 2340
Fax:+47 40 00 2341

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ:+30 2 10 99 81 600
Φαξ:+30 2 10 99 21 994

Polska

Wyeth Sp. z o.o.
Tel:+48 22 457 1000
Fax:+48 22 457 1001

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+34 91 334 65 65
Fax:+34 91 663 65 53

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel:+351 21 412 82 00
Fax:+351 21 412 01 11

France

Wyeth-Pharmaceuticals France
Tél:+33 1 41 02 70 00
Fax:+33 1 41 02 70 10

Slovenská republika

Wyeth Whitehall Export GmbH,
organizačná zložka
Tel:+42 1 2 654 128 16
Fax:+42 1 2 654 128 17

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+353 1 449 3500
Fax:+353 1 679 3773

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel:+358 20 7414 870
Fax:+358 20 7414 879

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Sverige

Wyeth AB
Tel:+46 8 470 3200
Fax:+46 8 730 0666

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel:+39 06 927151
Fax:+39 06 23325555

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+44 1628 415330
Fax:+44 1628 414802

Este prospecto fue aprobado en {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones para uso y manipulación (ver también apartado 3. del prospecto “Cómo se administra Tygacil”):

El polvo liofilizado se debe reconstituir con 5,3 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o con solución para inyección de dextrosa 50 mg/ml (5 %) para conseguir una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina. El vial debe ser agitado vigorosamente hasta que se disuelva el principio activo. A continuación, se deben retirar inmediatamente del vial, 5 ml de la solución reconstituida y añadirlos a una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml u otro envase para perfusión apropiado (p.ej. frasco de vidrio).

Para obtener una dosis de 100 mg, se deben reconstituir dos viales en una bolsa para perfusión intravenosa de 100 ml u otro envase para perfusión apropiado (p.ej. frasco de vidrio).

Nota: El vial contiene un exceso de dosis del 6 %. Así, 5 ml de solución reconstituida son equivalentes a 50 mg de principio activo. La solución reconstituida debe ser de color amarillo a naranja; si no lo fuera, la solución debe ser desechada. Los productos parenterales se deben examinar visualmente para verificar la existencia de partículas en suspensión o cambios en la coloración de las partículas (p.ej. verde o negro) antes de la administración.

Tygacil se puede administrar de forma intravenosa a través de una vía exclusiva o mediante una vía en Y. Si la misma vía intravenosa se utiliza para la infusión secuencial de otros principios activos, la vía se debe limpiar antes y después de la infusión de Tygacil con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para inyección o con una solución de dextrosa 50 mg/ml (5 %) para inyección. La inyección se debe hacer con una solución de infusión compatible con tigeciclina y cualquier otro medicamento a través de esta vía común.

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen: solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y solución para inyección de dextrosa 50 mg/ml (5%).

Cuando la administración se realiza a través de una vía en Y, la compatibilidad de Tygacil, diluido en cloruro de sodio para inyección al 0,9 %, se ha verificado con los siguientes fármacos o diluyentes: dobutamina, dopamina HCl, lidocaína HCl, cloruro potásico, ranitidina HCl, lactato Ringer y teofilina. Una vez reconstituido y diluido en la bolsa o en otro envase conveniente para perfusión (p.ej. frasco de vidrio), la tigeciclina debe utilizarse inmediatamente.

Este medicamento sólo debe utilizarse para la administración de una única dosis; cualquier solución no utilizada debe ser desechada.