

**Ministerio de Salud** Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 0800

BUENOS AIRES, 01 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008846-10-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

#### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RICHMOND S.A.

C.I.F. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades

Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad

medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional

01



de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA



Regulación e Institutos A.N.M.A.7. DISPOSICIÓN Nº 0800

#### **DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TIGECICLINA RICHMOND y nombre/s genérico/s TIGECICLINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

5



Ministeris de Salva Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

0800

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-008846-10-7

DISPOSICIÓN Nº:

0800

maine

Dr. OffO & Crsingly of Sub-indety, engor An.m.a.t.



A.N.M. A.7.

#### ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

Nombre comercial: TIGECICLINA RICHMOND

Nombre/s genérico/s: TIGECICLINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304 ESQ. BOGOTA 3921/25 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y ESTADOS UNIDOS 5105 ESQ. LUIS SULLIVAN - EL TRIANGULO, PDO. MALVINAS ARGENTINAS PCIA. BUENOS AIRES (ELABORADOR ALTERNATIVO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC (1).

Nombre Comercial: TIGECICLINA RICHMOND.

Clasificación ATC: JO1AA12.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES: INFECCIONES COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS

BLANDOS. INFECCIONES COMPLICADAS INTRA-ABDOMINALES.

Concentración/es: 50.0 MG de TIGECICLINA.

0800

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIGECICLINA 50.0 MG.

A.N.M. A. 7.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 100.0 MG, ACIDO CLORHIDRICO Y/0

HIDROXIDO DE SODIO pH=4,7-5,7.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: PERFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO (I) INCOLORO CON

TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: 10 FRASCOS AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: 10 FRASCOS AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

0800

Dr. OTTO A: ORSINGHER SUB-INTERVENTOR



#### ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

0800

Dr. OTTO A. OHSINGHER SUB-INTERVENTOR



### 4. PROYECTO DE ROTULO

# TIGECICLINA RICHMOND TIGECICLINA 50 mg Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada Lote

Industria Argentina Vencimiento

#### Fórmula Cualicuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Tigeciclina	50,0 mg
Lactosa Monohidrato	100,0 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

#### Conservación:

Antes de reconstituir: Almacenar a temperatura entre 15° C y 30° C. No congelar.

Solución Reconstituida: La tigeciclina puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco ampolla y el tiempo restante en la bolsa IV). La tigeciclina mezclada con solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% o solución parenteral de dextrosa al 5% también puede conservarse en la heladera entre 2º C y 8º C durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución a la bolsa IV.

#### Presentaciones:

Envase que contiene 10 frascos ampolla.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
-Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247
-Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Farm. M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441



#### MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nº.....

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital Federal.

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

#### Elaborado en:

Instituto Biológico Contemporáneo S.A., Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/25, Capital Federal.

#### Elaborador Alternativo:

Laboratorio MR Pharma S.A, Estados Unidos 5105 (B1667JHM) Tortuguitas, Pcia de Buenos Aires.

Fecha de la última revisión: ...../...../

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anall Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441

I



### 5. PROYECTO DE PROSPECTO

# TIGECICLINA RICHMOND TIGECICLINA 50 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada Lote

Industria Argentina Vencimiento

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Tigeciclina	50,0 mg
Lactosa Monohidrato	100,0 mg

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiinfeccioso de Uso Sistémico: Antibióticos: Tetraciclinas

Código ATC: J01AA12

#### **INDICACIONES:**

Tigeciclina está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- 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.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### **FARMACODINAMIA**

#### Mecanismo de acción

Tigeciclina, un antibiótico del grupo de las glicilciclinas, actua inhibiendo la traducción de proteínas en las bacterias uniéndose a la subunidad ribosomal 30S y bloqueando la entrada de moléculas amino-acil ARNII al sitio A del

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anali Forestiero Co - Directora Técnica M.N 15.441





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 logarítmica de 2 en el recuento de colonias de Enterococcus spp., Staphylococcus aureus y Escherichia coli.

#### Mecanismos de resistencia

Laboratorios RICHMOND

> La tigeciclina no se ve afectada por los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas. La tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas: la protección ribosomal y las bombas de flujo. Se ha observado resistencia cruzada entre la tigeciclina y aislamientos de Enterobacteriaceae resistentes a la minociclina debido a bombas de flujo de multirresistencia. Debido a su mecanismo de acción, no es de esperar que tigeciclina presente resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos.

> La tigeciclina es vulnerable a las bombas de flujo multifármacos codificadas cromosómicamente de Proteeae y de Pseudomonas aeruginosa. Los microorganismos de la familia Proteeae (Proteus spp., Providencia spp., y Morganella spp.) son generalmente menos sensibles a tigeciclina que otras Enterobacteriaceae. La disminución de la sensibilidad en ambos grupos se ha atribuido a la sobreexpresión de la bomba de flujo multifármacos no específica AcrAB. Se ha notificado sensibilidad reducida en Acinetobacter baumannii, atribuida a la sobreexpresión de la bomba de eflujo AdeABC.

#### Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Ensayo de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son los siquientes:

Staphylococcus spp.  $S \le 0.5 \text{ mg/L y R} > 0.5 \text{ mg/L}$ 

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

Enterococcus spp.  $S \le 0.25 \text{ mg/L y R} > 0.5 \text{ mg/L}$ 

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 intraabdominales, 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 michoorganismos de los

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anall Forastiero Co - Directora Técnica

M.N 15.441

LABORATORIOS RICHMOND Elvira Zini Apoderada

4





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 intraabdominales 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

Aerobios Gram positivos

Enterococcus spp.†

Staphylococcus aureus\*

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Streptococcus agalactiae\*

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

Streptococcus pyogenes\*

Streptococcus grupo viridans

Aerobios Gram negativos

Citrobacter freundii\*

Citrobacter koseri

Escherichia coli\*

Klebsiella oxytoca\*

Anaerobios

Clostridium perfringens†

Peptostreptococcus spp. †

Prevotella spp.

#### Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios Gram negativos

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae\*

Klebsiella pneumoniae\*

Morganella morganii

Proteus app

Farm, M. Anail Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441





Providencia spp.

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobios

Grupo Bacteroides fragilist

Organismos intrinsecamente resistentes

Aerobios Gram negativos

Pseudomonas aeruginosa

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

† Ver más arriba Farmacodinamia, Puntos de corte.

#### **FARMACOCINÉTICA**

-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 %, a 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 <sup>14</sup>C-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 I (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<sub>máx</sub> 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<sub>0-12h</sub> 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 <sup>14</sup>C recuperado en orina y en heces. Nø obstante, un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina se encontraban también presentes.

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441

LABORATORIOS RICHMOND Apoderada

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por las siguientes 6 isoformas del citocromo P450 (CYP):

1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4. Además, la tigeciclina no mostró NADPH-dependencia en la inhibición de CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 Y CYP3A, lo que sugiere que no produce una inhibición de las mencionadas enzimas mediante su unión al sitio activo de las mismas

**-Eliminación:** La recuperación de la radiactividad total en heces y orina después de la administración de <sup>14</sup>C-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 clearance total de tigeciclina tras una perfusión intravenosa es de 24 l/h. El clearance renal es aproximadamente el 13 % del clearance 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 vio 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 Posología-Dosificación/Modo de administración).

#### Insuficiencia renal

La disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se vio 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.

#### Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre sujetos sanos de edad avanzada y sujetos más jóvenes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de tigeciclina en pacientes menores de 18 años.

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441 LABORATOR OS RICHMOND Elvita Zini





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 ≥ 125 Kg. El AUC fue un 24 % más bajo en pacientes con un peso ≥ 125 Kg. No existen datos disponibles en cuanto a pacientes con un peso igual o superior a 140 Kg.

#### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 levemoderada (Child Pugh A y Child Pugh B).

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis de Tigeciclina 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 Advertencias y Farmacocinética).

#### Insuficiencia renal

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

#### <u>Pacientes de edad avanzada</u>

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

#### Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Tigeciclina en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia (ver Farmacocinética y Advertencias).

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anall Forastiero

Co - Directora Técnica M.N 15.441



#### Forma de administración

Tigeciclina debe administrarse únicamente mediante perfusión intravenosa durante 30-60 minutos (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

#### 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 suavemente 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 (por ejemplo 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 (por ejemplo frasco de vidrio).

Nota: El frasco ampolla 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 (por ejemplo verde o negro) antes de la administración.

Tigeciclina 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 Tigeciclina, con una solución de cloruro de sodio 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 Incompatibilidades.)

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 de sodio 9 mg/ml (0,9 %) y solución para inyección de dextresa 50 mg/ml (5%).

LABORATOR OS RICHMOND Farm. M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441



Cuando la administración se realiza a través de una vía en Y, la compatibilidad de Tigeciclina, diluido en cloruro de sodio para inyección al 0,9 %, se ha verificado con los siguientes fármacos o diluyentes: amikacina, dobutamina, dopamina HCl, gentamicina, haloperidol, lactato Ringer, lidocaína HCl, metoclopramida, morfina, norepinefrina, piperacilina / tazobactam (formulación de EDTA), cloruro potásico, propofol, ranitidina HCl, teofilina y tobramicina.

#### **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.

#### **ADVERTENCIAS**

Tras el uso de la tigeciclina se han notificado reacciones anafilácticas/anafilactoides potencialmente letales (ver Contraindicaciones y Reacciones adversas).

En pacientes tratados con tigeciclina, se han registrado casos aislados de disfunción hepática e insuficiencia hepática clínicamente significativos, incluyendo casos fatales. Algunos de estos pacientes padecían enfermedades subyacentes concurrentes y/o estaban recibiendo medicamentos concomitantes.

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 (ver Reacciones adversas).

Se han notificado casos (frecuencia: poco frecuentes) de pancreatitis aguda, asociados al tratamiento con tigeciclina que pueden ser graves (ver Reacciones adversas). Se debe considerar el diagnóstico de pancreatitis aguda en aquellos pacientes que usen tigeciclina y muestren síntomas clínicos, signos o alteraciones en las pruebas de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. La mayoría de los casos notificados se desarrollan tras, al menos, una semana de tratamiento. Se han notificado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos a la pancreatitis. Normalmente los pacientes mejoran tras la interrupción del tratamiento con tigeciclina.

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anali Forastiero

arm. M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441 LABORATORIOS RICHMOND Elvira Zini





Se debe considerar la interrupción del tratamiento con tigeciclina en los casos en los que se sospeche que se ha desarrollado pancreatitis.

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 intraabdominales 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 gravemente enfermos con infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) secundarias a una perforación intestinal clínicamente aparente o a pacientes con sepsis incipiente o con shock séptico (ver Reacciones adversas).

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.

LABORATORIO RICHMOND Farm. M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441

# Laboratorios RICHMOND

#### TIGECICLINA RICHMOND



En pacientes tratados con tigeciclina y que reciben simultáneamente anticoagulantes se debe monitorizar el tiempo de protrombina u otro test de anticoagulación adecuado (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 (ver Reacciones adversas).

La administración de tigeciclina puede dar lugar a la proliferación de microorganismos que no son sensibles a la misma (incluyendo hongos), causantes de sobreinfecciones. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante la terapia y si ocurriera una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas (ver Reacciones adversas).

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 (ver Reacciones adversas).

Tigeciclina 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 Posología-Dosificación/Modo de administración y Reacciones adversas).

#### Incompatibilidades

Las sustancias activas siguientes no deben ser administradas simultáneamente a través de la misma vía en Y que tigeciclina: anfotericina B, compleio lipídico de anfotericina B, diazepam, esomeprazol, omeprazol y soluciones intravenosas que puedan dar lugar a un aumento del pH por encima de 7.

Tigeciclina no debe mezclarse con otros medicamentos para los que no se disponga de datos de compatibilidad.

#### **PRECAUCIONES**

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos,

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anali Forestiero Co - Directora Técnica M.N 15.441

LABORATORIOS RICHMOND Elvira Zini

Apodérada





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 se deben monitorizar estrechamente los tests relevantes de la coagulación (ver Advertencias). 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 ni un inhibidor competitivo ni un inhibidor irreversible de las enzimas del CYP450 (ver Farmacocinética).

La administración de tigeciclina a la dosis recomendada en adultos sanos no modificó la absorción ni en velocidad ni en magnitud, ni el aclaramiento de digoxina (0,5 mg seguidos por 0,25 mg diarios). 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 vitr*o, 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.

#### Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas de tigeciclina en ratas y perros, se ha observado depleción/atrofia linfoide 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 diaría 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.

LABORATORIOS RICHMOND Farm, M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica

M.N 15.441





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 teratogénica ni en ratas ni en conejos.

Los resultados de los estudios en animales que utilizan tigeciclina marcada con <sup>14</sup>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 es 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.

#### Embarazo

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 Toxicidad, Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Al igual que en el caso de las demás 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 recambio alto de calcio y a la formación de complejos quelantes de calcio (ver Advertencias). La tigeciclina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

#### Lactancia

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.

LABORATOR DS RICHMOND Farm. M. Anali Forestiero Co - Directora Técnica M. N. 15.441





Dado que el riesgo potencial para el lactante no puede ser descartado, se debe tener precaución y considerar la interrupción de la lactancia si se estima que el tratamiento con tigeciclina es necesario (ver Toxicidad, Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la fertilidad).

#### Empleo en pediatría

Ver Posología/Dosificación-Modo de administración.

#### Empleo en ancianos

Ver Posología/Dosificación-Modo de administración.

#### 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 Reacciones adversas).

#### **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 que aparecieron una vez iniciado el tratamiento y relacionadas con el fármaco fueron náuseas (20%) y vómitos (14%). Dichas reacciones fueron reversibles, sucedieron de forma temprana (entre los días 1-2 del tratamiento), y fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con Tigeciclina, se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Las categorías de frecuencia se expresan como: Muy Frecuentes ( $\geq$ 1/10); Frecuentes ( $\geq$  1/100 a < 1/10); Poco Frecuentes ( $\geq$  1/1.000 a < 1/100); Raras ( $\geq$  1/10.000) a < 1/1.000); Muy Raras (< 1/10.000)

Las reacciones adversas identificadas con Tigeciclina y procedentes de experiencias postcomercialización, derivan de notificaciones espontáneas para las que la frecuencia no se puede estimar, por lo que se clasifican como frecuencia no conocida.

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441

A CONTRACTOR OF THE CONTRACTOR





#### -Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Abscesos, infecciones Poco frecuentes: Sepsis / shock séptico

En los ensayos 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 (Cociente normalizado internacional; en inglés International Normalized Ratio).

Frecuencia no conocida: trombocitopenia.

-Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas/anafilactoides (ver Contraindicaciones y Advertencias)

-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 durante el período post-terapia fue mayor entre los pacientes tratados con Tigeciclina que entre los pacientes tratados con fármaco comparador. En estos últimos, las alteraciones ocurrieron más a menudo durante la terapia.

Poco frecuentes: Ictericia, daño hepático, generalmente colestásico

Frecuencia desconocida: Fallo hepático (ver Advertencias)

-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).

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica

M.N 15.441

16

LABORATORIOS RICHMOND

Apoderada





En los ensayos clínicos de fase 3 de IPTBc e IIAc produjo un 2,3 % de muertes (32/1.383) entre los pacientes que recibieron tigeciclina y un 1,6 % (22/1.375) en los pacientes que recibieron tratamiento con un comparador.

#### -Efectos de clase de los antibióticos

Con casi todos los agentes antibacterianos se han observado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede oscilar de leve a potencialmente letal (ver Advertencias).

Proliferación de microorganismos no sensibles, incluidos hongos (ver Advertencias).

#### -Efecto de clase de las tetraciclinas

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Las reacciones adversas causadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebrii, pancreatitis, y acción anti-anabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia (ver Advertencias).

La tigeciclina puede asociarse a una coloración permanente de los dientes en humanos, si se utiliza durante el desarrollo de la dentición (ver Advertencias).

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

#### **PRESENTACIÓN**

Envase que contiene 10 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Antes de reconstituir: Almacenar a temperatura entre 15° C y

congelar.

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anali Forastiero

Co - Directora Técnica M.N 15.441 LABORATORIOS RICHMOND

30° C. No

Elv ra Zini Apoderada





<u>Después de reconstituido:</u> La tigeciclina puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas (hasta 6 horas en el frasco ampolla y el tiempo restante en la bolsa IV). La tigeciclina mezclada con solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% o solución parenteral de dextrosa al 5% también puede conservarse en la heladera entre 2° C y 8° C durante 48 horas después de la transferencia inmediata de la solución a la bolsa IV.

La solución reconstituida debe transferirse y diluirse luego para la infusión IV.

## MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

## MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO Nº .....

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938, Capital Federal (C1427CIU)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

#### Elaborado en:

Instituto Biológico Contemporáneo S.A., Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/25, Capital Federal.

#### Elaborador Alternativo:

Laboratorio MR Pharma S.A, Estados Unidos 5105 (B1667JHM) Tortuguitas, Pcia de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: ...../...../

LABORATORIOS RICHMOND Farm. M. Anali Forastiero Co - Directora Técnica M.N 15.441

LABORATORIOS RICHMOND Elvira Zini

Apoderada



Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

#### ANEXO III

#### **CERTIFICADO**

Expediente Nº: 1-0047-0000-008846-10-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0 8 0 0, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS RICHMOND S.A. C.I.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TIGECICLINA RICHMOND

Nombre/s genérico/s: TIGECICLINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304 ESQ. BOGOTA 3921/25 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y ESTADOS UNIDOS 5105 ESQ. LUIS SULLIVAN - EL TRIANGULO, PDO. MALVINAS ARGENTINAS PCIA. BUENOS AIRES (ELABORADOR ALTERNATIVO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC (1).

Nombre Comercial: TIGECICLINA RICHMOND.

Clasificación ATC: JO1AA12.



Secretaría de Políticas Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES: INFECCIONES COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS. INFECCIONES COMPLICADAS INTRA-ABDOMINALES.

Concentración/es: 50.0 MG de TIGECICLINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIGECICLINA 50.0 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 100.0 MG, ACIDO CLORHIDRICO Y/0

HIDROXIDO DE SODIO pH=4,7-5,7.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: PERFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO (I) INCOLORO CON

TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: 10 FRASCOS AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: 10 FRASCOS AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. el Certificado Nº  $\frac{56071}{}$ , en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de  $\frac{0.1 \text{ FEB}}{}$  2011 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

0800

Dr. OTTO A. ORSINGHER