

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vasonase 1 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 1 mg de nicardipino hidrocloreto, correspondiente a una concentración de 1 mg/ml. Cada ampolla de 10 ml contiene 10 mg de nicardipino hidrocloreto.

Excipientes

Cada ampolla de 10 ml contiene 500 mg de sorbitol. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente, ligeramente amarilla verdosa libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Nicardipino por vía intravenosa está indicado en el tratamiento de la hipertensión aguda potencialmente mortal, especialmente en caso de:

- Hipertensión arterial maligna/encefalopatía hipertensiva
- Disección aórtica, cuando el tratamiento con betabloqueantes de acción corta no resulte adecuado, o en combinación con un betabloqueante cuando el agonista beta-adrenérgico en monoterapia no sea eficaz
- Preeclampsia grave, cuando no se recomiendan o estén contraindicados otros agentes antihipertensivos intravenosos

Nicardipino también está indicado en el tratamiento de la hipertensión postoperatoria.

4.2. Posología y forma de administración

Nicardipino se debe administrar únicamente mediante perfusión intravenosa continua.

Nicardipino sólo se debe administrar por especialistas en entornos bien controlados, como hospitales y unidades de cuidados intensivos, con una monitorización continua de la presión arterial. La velocidad de administración se debe controlar con exactitud mediante el uso de una bomba de infusión electrónica o volumétrica. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se deben monitorizar al menos cada cinco minutos durante la perfusión, y posteriormente hasta que se estabilicen las constantes vitales, pero como mínimo durante 12 horas después de finalizar la administración del nicardipino.

El efecto antihipertensivo dependerá de la dosis administrada. La pauta posológica necesaria para alcanzar la presión arterial deseada puede variar en función de la presión arterial establecida como objetivo, la respuesta del paciente y la edad o el estado del paciente.

A menos que se administre a través de una vía venosa central, diluir hasta alcanzar una concentración de 0,1-0,2 mg/ml antes de administrar (ver sección 6.6 para consultar los detalles sobre soluciones compatibles).

Adultos

Dosis inicial: Se debe comenzar el tratamiento con la administración continua de nicardipino a una velocidad de perfusión de 3-5 mg/h durante 15 minutos. Las velocidades de perfusión se pueden aumentar con incrementos de 0,5 ó 1 mg cada 15 minutos. La velocidad de perfusión no debe superar los 15 mg/h.

Dosis de mantenimiento: Cuando se alcanza la presión objetivo, la dosis se debe reducir progresivamente, normalmente entre 2 y 4 mg/h, para mantener la eficacia terapéutica.

Transición a un agente antihipertensivo oral: Suspender la administración de nicardipino o valorar la reducción de dosis mientras se instaura un tratamiento oral adecuado. Cuando se establece la administración de un agente antihipertensivo oral, téngase en cuenta el retraso del inicio del efecto del agente oral. Continuar con la monitorización de la presión arterial hasta alcanzar el efecto deseado.

También se puede cambiar el tratamiento a comprimidos de 20 mg de nicardipino oral con una dosis de 60 mg/día en tres dosis diarias.

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos de nicardipino no se incluyó el número suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de forma diferente al tratamiento con respecto a los sujetos más jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de nicardipino debido a la insuficiencia renal y/o hepática. Se recomienda administrar una perfusión continua de nicardipino comenzando con una dosis de 1 a 5 mg/h, en función de la presión arterial y la situación clínica. Transcurridos 30 minutos, dependiendo del efecto observado, la velocidad de perfusión se debe aumentar o disminuir con incrementos de 0,5 mg/h. La velocidad de perfusión no debe superar los 15 mg/h.

Embarazo

Se recomienda administrar una perfusión continua de nicardipino comenzando con una dosis de 1 a 5 mg/h, dependiendo de la presión arterial y la situación clínica. Transcurridos 30 minutos, dependiendo del efecto observado, la velocidad de perfusión se puede aumentar o disminuir con incrementos de 0,5 mg/h.

En el tratamiento de la preeclampsia, normalmente no se administran dosis superiores a 4 mg/h, aunque la velocidad de perfusión no debe superar los 15 mg/h (ver secciones 4.4, 4.6 y 4.8).

Insuficiencia hepática

Nicardipino se debe usar con especial precaución en estos pacientes. Dado que nicardipino se metaboliza en el hígado, se recomienda usar la misma pauta posológica en pacientes con insuficiencia hepática o con reducción del flujo portal hepático que en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Nicardipino se debe usar con especial precaución en estos pacientes. En algunos pacientes con insuficiencia renal moderada, se ha observado un aclaramiento sistémico significativamente menor y un área bajo la curva (AUC) superior. Por lo tanto, se recomienda usar la misma pauta posológica en pacientes con insuficiencia renal que en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de nicardipino en bebés con bajo peso al nacer, recién nacidos, lactantes, bebés y niños.

Nicardipino sólo se debe utilizar para tratar la hipertensión potencialmente mortal en unidades de cuidados intensivos pediátricos o en contextos postoperatorios.

Dosis inicial: En caso de urgencia, se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Dosis de mantenimiento: Se recomienda una dosis de mantenimiento de 1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Nicardipino se debe utilizar con especial precaución en niños con insuficiencia renal. En estos casos, sólo se debe usar la posología más baja.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Estenosis aórtica severa.

Hipertensión compensatoria, es decir, en caso de una derivación arteriovenosa o coartación aórtica.

Angina inestable.

Durante un período de 8 días después de un infarto de miocardio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Las reducciones farmacológicas rápidas de la presión arterial pueden causar hipotensión sistémica y taquicardia refleja. Si se produce alguno de estos trastornos con nicardipino, considerar la reducción de la dosis a la mitad o la suspensión de la perfusión.

No se recomienda la administración en bolo o la administración intravenosa no controlada mediante el uso de una bomba de infusión electrónica o volumétrica y puede aumentar el riesgo de hipotensión grave, especialmente en ancianos, en niños, en pacientes con insuficiencia renal o hepática y en el embarazo.

Insuficiencia cardíaca

Nicardipino se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar, especialmente cuando estos pacientes reciben un tratamiento concomitante con betabloqueantes, dado que puede empeorar la insuficiencia cardíaca.

Enfermedad cardiovascular isquémica

Nicardipino está contraindicado en la angina inestable e inmediatamente después de un infarto de miocardio (ver sección 4.3).

Nicardipino se debe usar con precaución en pacientes con sospecha de isquemia coronaria. A veces, los pacientes han desarrollado un aumento de la frecuencia, de la duración o de la severidad de la angina tras comenzar o aumentar la dosificación de nicardipino, o bien durante el transcurso del tratamiento.

Embarazo

Debido al riesgo de hipotensión materna grave e hipoxia fetal potencialmente mortal, la reducción de la presión arterial debe ser progresiva y estar sujeta a una estrecha monitorización. Debido al posible riesgo de edema pulmonar o de una reducción excesiva de la presión arterial, se debe actuar con precaución si se usa sulfato de magnesio de forma concomitante.

Pacientes con antecedentes de disfunción hepática o con insuficiencia hepática

Se han notificado casos raros de la función hepática alterada posiblemente asociadas con el uso de nicardipino. Los grupos potenciales de riesgo son los pacientes con antecedentes de disfunción hepática o aquellos con insuficiencia hepática al comenzar el tratamiento con nicardipino.

Pacientes con hipertensión portal

Se ha notificado que nicardipino por vía intravenosa a dosis altas empeora la hipertensión portal y el índice de flujo colateral portal sistémico en pacientes con cirrosis.

Pacientes con presión intracraneal elevada preexistente

Se debe monitorizar la presión intracraneal, para poder calcular la presión de perfusión cerebral.

Pacientes con ictus

Nicardipino se debe usar con precaución en pacientes con infarto cerebral agudo. Los episodios hipertensivos que suelen acompañar a un ictus no son una indicación para el tratamiento antihipertensivo de urgencia. El uso de antihipertensivos no está recomendado en pacientes con ictus isquémico a menos que la hipertensión aguda impida la administración de un tratamiento adecuado (p. ej., trombolisis) o que exista daño potencialmente mortal en otro órgano diana a corto plazo.

Precauciones especiales de empleo

Combinación con betabloqueantes

Nicardipino se debe usar con precaución cuando se usa en combinación con un betabloqueante en pacientes con la función cardíaca limitada. En estos casos, la dosis del betabloqueante se debe ajustar individualmente en función de la situación clínica. (Ver sección 4.5).

Reacciones en el lugar de la inyección

Se pueden producir reacciones en el lugar de la perfusión, especialmente con una duración prolongada de administración y en venas periféricas. Se recomienda cambiar el lugar de la perfusión en caso de que exista alguna sospecha de irritación en el lugar de la perfusión. El uso de una vía venosa central o de una mayor dilución de la solución podría reducir el riesgo de aparición de reacciones en el lugar de la perfusión.

Población pediátrica

No se ha probado la seguridad y la eficacia de nicardipino intravenoso en ensayos clínicos en lactantes o niños, por lo que se requiere especial cuidado en esta población (ver sección 4.2).

Excipientes

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aumento del efecto inotrópico negativo

Nicardipino puede aumentar el efecto inotrópico negativo de los betabloqueantes y puede causar insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente o no controlada (ver sección 4.4).

Dantroleno

En los estudios con animales, la administración de verapamilo y dantroleno por vía intravenosa provocaba fibrilación ventricular mortal. La combinación de un bloqueante de los canales del calcio y dantroleno es por lo tanto potencialmente peligrosa.

Magnesio

Debido al posible riesgo de edema pulmonar o a una reducción excesiva de la presión arterial, se debe tener precaución si se usa sulfato de magnesio de forma concomitante (ver sección 4.4).

Inductores e inhibidores del enzima CYP3A4

Nicardipino es metabolizado por el citocromo P450 3A4. La coadministración de inductores del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona y rifampicina) puede provocar una reducción en las concentraciones plasmáticas de nicardipino.

La coadministración de inhibidores del CYP3A4 (p. ej., cimetidina, itraconazol y zumo de pomelo) puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de nicardipino. La coadministración de bloqueantes de los canales del calcio con itraconazol ha mostrado un aumento del riesgo de reacciones

adversas, especialmente de edema debido a una reducción del metabolismo del bloqueante de los canales del calcio en el hígado.

Ciclosporina, tacrolimus y sirolimus

La administración concomitante de nicardipino y ciclosporina, tacrolimus o sirolimus aumenta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus. Se debe controlar la concentración de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus. y, en caso necesario, reducir la dosis de inmunodepresor y/o de nicardipino.

Digoxina

En los estudios farmacocinéticos se ha observado que nicardipino aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se deben monitorizar las concentraciones de digoxina cuando se inicia un tratamiento concomitante con nicardipino.

Posible efecto antihipertensivo aditivo

Los medicamentos concomitantes que podrían potenciar el efecto antihipertensivo de nicardipino son baclofeno, los alfa-bloqueantes, los antidepresivos tricíclicos, los neurolépticos, los opiáceos y amifostina.

Reducción del efecto antihipertensivo

La administración de nicardipino en combinación con corticoesteroides por vía intravenosa y tetracosactida (excepto con la hidrocortisona empleada como tratamiento reconstitutivo en la enfermedad de Addison) puede causar una reducción del efecto antihipertensivo.

Anestesia inhalatoria

La coadministración de nicardipino y anestésicos inhalatorios podría provocar un efecto hipotensor aditivo o sinérgico, así como una inhibición por parte de los anestésicos del aumento de la frecuencia cardíaca barorrefleja asociada a los vasodilatadores periféricos. Los escasos datos clínicos sugieren que los efectos que los anestésicos inhalados (p. ej., isoflurano, sevoflurano y enflurano) ejercen en el nicardipino son moderados.

Bloqueantes neuromusculares competitivos

Los escasos datos clínicos apuntan a que nicardipino, al igual que otros bloqueantes de los canales del calcio, potencia el bloqueo neuromuscular, posiblemente actuando en la región postsináptica. El uso concomitante de nicardipino podría reducir las dosis necesarias de vecuronio en infusión intravenosa. La neutralización del bloqueo neuromuscular provocado por la neostigmina parece que no se ve afectado por la infusión de nicardipino. No es necesario efectuar ningún seguimiento adicional.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los escasos datos farmacocinéticos han mostrado que nicardipino por vía intravenosa no se acumula y atraviesa la barrera placentaria en un grado reducido.

En la práctica clínica, con el uso de nicardipino durante los dos primeros trimestres en un número reducido de embarazos no se ha observado ningún efecto fetotóxico concreto o que produzca malformaciones hasta la fecha.

La administración de nicardipino en el tratamiento de la preeclampsia grave durante el tercer trimestre del embarazo podría provocar un efecto tocolítico indeseable que puede llegar a interferir con la inducción espontánea del parto.

Se han notificado casos de edema pulmonar agudo cuando nicardipino se utiliza durante el embarazo como agente tocolítico, especialmente en casos de embarazo múltiple (mellizos o más), administrado por vía intravenosa, y/o el uso concomitante de otros medicamentos beta-2 agonistas (ver sección 4.8).

No se debe usar nicardipino en embarazos múltiples o en mujeres embarazadas con alteraciones del estado cardiovascular, a menos que no exista otra alternativa aceptable.

Lactancia

Nicardipino y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana en concentraciones muy bajas. No hay datos suficientes sobre los efectos de nicardipino en recién nacidos/bebés. Nicardipino no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas son consecuencia de los efectos vasodilatadores de nicardipino. Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea, mareos, edema periférico, palpitaciones y rubefacción.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se han observado durante los ensayos clínicos y/o durante el uso del medicamento tras la comercialización y se basan en los datos obtenidos a partir de ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA. Las categorías de frecuencias se definen de conformidad con la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida: reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea
	Frecuentes: mareo
Trastornos cardíacos	Frecuentes: edema de las extremidades inferiores, palpitaciones
	Frecuentes: hipotensión, taquicardia
	No conocida: bloqueo auriculoventricular, angina de pecho
Trastornos vasculares	Frecuentes: hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida: edema pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas, vómitos
	No conocida: íleo paralítico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente: rubefacción
	No conocida: eritema
	No conocida: erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida: flebitis
Exploraciones complementarias	No conocida: enzimas hepáticas aumentados

*También se han notificado algunos casos cuando se utilizó como tocolítico durante el embarazo (ver sección 4.6).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis por nicardipino hidrocloreuro puede dar lugar potencialmente a una marcada hipotensión, bradicardia, palpitaciones, rubefacción, adormecimiento, colapso, edema periférico, confusión, trastorno del lenguaje de expresión (habla arrastrada) e hiperglucemia. En animales de laboratorio, la sobredosificación también provocó anomalías de la función hepática reversibles, necrosis hepática focal esporádica y bloqueo progresivo de la conducción aurículo-ventricular.

Tratamiento

En caso de sobredosis se recomienda aplicar las medidas habituales, incluyendo la monitorización de las funciones cardíaca y respiratoria. Además de las medidas generales de soporte, está indicado clínicamente

administrar preparados de calcio intravenoso y vasopresores a los pacientes que manifiestan los efectos del bloqueo de la entrada de calcio. La hipotensión profunda se puede tratar con una perfusión intravenosa de cualquier expansor del volumen plasmático y colocando al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas.

Nicardipino no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: bloqueantes selectivos de canales del calcio con efectos principalmente vasculares, código ATC: C08CA04

Nicardipino es un bloqueante lento del canal de calcio de segunda generación y pertenece al grupo de la fenildihidropiridina. Nicardipino presenta una selectividad mucho mayor por los canales de calcio de tipo L en el músculo liso vascular que por los miocitos cardíacos. En concentraciones muy bajas inhibe la entrada de calcio en la célula. Su acción se produce principalmente en el músculo liso arterial. Esto se refleja en cambios rápidos y relativamente importantes en la presión arterial, con cambios inotrópicos mínimos de la función cardíaca (efecto barorreflejo).

Administrado por vía sistémica, nicardipino es un potente vasodilatador que disminuye la resistencia periférica total y reduce la presión arterial. La frecuencia cardíaca aumenta de forma transitoria y, como consecuencia de una reducción de la poscarga, el gasto cardíaco aumenta notablemente y de forma duradera.

En seres humanos, la acción vasodilatadora se produce también en las arterias grandes y pequeñas, tanto con la administración de una dosis aguda como con la administración crónica, aumentando el flujo sanguíneo y mejorando la distensibilidad arterial. La resistencia vascular renal se reduce.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Nicardipino se une ampliamente a proteínas plasmáticas humanas en un amplio rango de concentraciones.

Metabolismo

Nicardipino se metaboliza a través del enzima 3A4 del citocromo P450. Los estudios, en los que se administró una dosis única o bien tres veces al día durante tres días, han mostrado que menos del 0,03 % del nicardipino se recupera inalterado en la orina en los seres humanos tras la administración oral o intravenosa. El metabolito más abundante en la orina humana es el glucurónido de la forma hidroxilada, que se forma mediante la escisión oxidativa de la fracción N-metilbencílica y la oxidación del anillo de piridina.

Excreción

Tras la administración conjunta de una dosis intravenosa de nicardipino marcada radioactivamente con una dosis oral de 30 mg administrada cada 8 horas, se recuperó un 49 % de la radiactividad en la orina y un 43 % en las heces en un período de 96 horas. No se recuperó ninguna parte de la dosis en forma de

nicardipino inalterado en la orina. El perfil de eliminación del fármaco tras una dosis intravenosa consta de tres fases, con su correspondiente semivida: alfa 6,4 minutos, beta 1,5 horas, gamma 7,9 horas.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la administración intravenosa de nicardipino, se estudió en sujetos con insuficiencia renal grave que requieren hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <10 ml/min), insuficiencia renal leve/moderada (aclaramiento de creatinina 10-50 ml/min) y función renal normal (aclaramiento de creatinina >50 ml/min). En estado estacionario, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron significativamente superiores y el aclaramiento significativamente menor en sujetos con disfunción renal leve/moderada, en comparación con sujetos con una función renal normal. No hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos principales entre la insuficiencia renal grave y la función renal normal (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos animales se ha demostrado que nicardipino se excreta en la leche. Se ha notificado en experimentos con animales que el fármaco se excreta en la leche materna. En los modelos animales en los que se administró este fármaco a una dosis alta durante la última etapa de la gestación, se notificaron un aumento de las muertes fetales, alteraciones en el parto, disminución del peso corporal de la descendencia y una supresión del aumento de peso postnatal. Sin embargo, no se ha notificado toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol (E420)
Ácido clorhídrico
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

Vasonase no se debe mezclar con

- solución de bicarbonato sódico 5%
- solución ringer con lactato
- soluciones con $pH \geq 6$

Cuando se utiliza una solución con un $pH \geq 6$, existe un riesgo de precipitación con Vasonase.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 15-25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las veces que se conserva en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas de 2 a 8°C, a no ser que la apertura/dilución (etc) haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de cristal (Tipo I) marrones de 10 ml. Cada ampolla contiene 10 ml de solución.

Tamaño del envase: 5 o 10 ampollas de cristal. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Un solo uso.

La miscibilidad de Vasonase se ha probado con los siguientes fluidos de perfusión:

- solución dextrosa 5%
- solución dextrosa 5% y cloruro sódico 0,45%
- solución dextrosa 5% y cloruro sódico 0,9%
- solución dextrosa 5% y 40 mEq de cloruro potásico
- solución cloruro sódico 0,45%
- solución cloruro sódico 0,9%

La compatibilidad de Vasonase se ha probado en contenedores de cristal y polietileno. Las combinaciones fueron estables en contenedores de cristal o PE durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente. No se probado la compatibilidad de Vasonase en contenedores de PVC.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoire X.O
170 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro AEMPS: 60975

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

9/12/1998

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023