FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OncoTICE 2-8 x 10^8 UFC polvo para suspensión intravesical
BCG cepa Tice

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

OncoTICE es un liofilizado de bacilos atenuados de Mycobacterium bovis, preparados a partir de un cultivo de Bacillus Calmette-Guerin (BCG).

El preparado liofilizado OncoTICE se presenta en viales de vidrio, cada unidad contiene 2-8 x 10^8 unidades formadoras de colonias (UFC).

Reconstituida con 50 ml de suero fisiológico, la suspensión contiene 0,4-1,6 x 10^7 UFC/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión intravesical.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

OncoTICE está indicado como tratamiento del carcinoma urotelial superficial in situ (CIS) de la vejiga y como coadyuvante terapéutico después de la resección transuretral (RTU) de un carcinoma papilar superficial de vejiga (primario o recurrente) estadio T_A (grado 2 ó 3) o T_1 (grado 1, 2 ó 3).

OncoTICE se recomienda únicamente para los tumores papilares de estadio T_A grado 1 si se considera que el riesgo de recurrencia es elevado.

4.2. Posología y forma de administración

Ver “Reconstitución, preparación y administración de la suspensión de OncoTICE” en la sección 6.6.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Posología

En cada instilación, se administra en la vejiga urinaria el contenido de un vial de OncoTICE, reconstituido y diluido.

Tratamiento de inducción
Una instilación semanal con OncoTICE durante las primeras 6 semanas.
Cuando se usa como terapia coadyuvante después de RTU de un carcinoma urotelial superficial de la vejiga (ver sección 4.1), el tratamiento con OncoTICE deberá iniciarse entre los 10 y 15 días después de realizarse la RTU. El tratamiento no se debe iniciar hasta que las lesiones de la mucosa después de la RTU hayan curado.

Tratamiento de mantenimiento
El tratamiento de mantenimiento está indicado para todos los pacientes y consiste en una instilación semanal de OncoTICE durante 3 semanas consecutivas en los meses 3, 6 y 12 después del inicio del tratamiento. La necesidad del tratamiento de mantenimiento cada 6 meses más allá del primer año de tratamiento se debe evaluar en base a la clasificación del tumor y la respuesta clínica. La terapia de mantenimiento no se debe prolongar más de 3 años debido a que no existen evidencias de la eficacia y seguridad pasado este tiempo.

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias de seguridad y eficacia en los pacientes de edad avanzada, pero no se ha descartado una mayor sensibilidad en este grupo de pacientes, por lo que se recomienda precaución.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OncoTICE en niños, por lo que no se recomienda su utilización en este grupo de pacientes.

Forma de administración

OncoTICE se debe reconstituir, preparar y administrar en condiciones asépticas.

Insertar un catéter vía uretral en la vejiga y proceder al drenaje completo de la misma. La suspensión de 50 ml de OncoTICE se instila en la vejiga mediante flujo por gravedad a través del catéter. No forzar el émbolo ni forzar el flujo de la suspensión de OncoTICE.

Finalizada la instilación, retirar el catéter.

Se debe recomendar al paciente aumentar la ingestión de agua 2 horas después de la instilación, para aumentar las evacuaciones después del tratamiento con OncoTICE.

La suspensión instilada de OncoTICE debe permanecer en la vejiga durante 2 horas. Durante este tiempo, se debe tener especial precaución para que la suspensión instilada de OncoTICE contacte suficientemente con toda la superficie mucosa de la vejiga. En consecuencia, el paciente no debe estar inmovilizado o en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

caso de que el paciente esté postrado en la cama, debe ser colocado de decúbito supino a prono y viceversa, cada 15 minutos.

Transcurridas las 2 horas, dejar que el paciente elimine la suspensión instilada en posición de sentado. Las evacuaciones de orina durante las 6 horas siguientes al tratamiento se efectuarán en posición de sentado, y se deben añadir 2 tazas de lejía doméstica al inodoro antes de limpiar la evacuación. La lejía y la evacuación deben permanecer en contacto en el inodoro durante 15 minutos antes de su eliminación.

Nota: El paciente no debe ingerir ningún líquido durante un periodo de 4 horas previo a la instilación, hasta que se evacúe la vejiga (es decir, 2 horas después de la instilación).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infecciones del tracto urinario. En caso de desarrollarse durante el tratamiento, se debe suspender la terapia con OncoTICE, hasta que el urocultivo sea negativo y la terapia con antibióticos y/o antisépticos urinarios finalice.
- Hematuria activa. La instilación en caso de hematuria activa puede facilitar una infección sistémica por BCG, por lo que se debe posponer el tratamiento de 7 a 14 días hasta que la causa se haya resuelto. Particularmente pacientes que han sido sometidos a una resección transuretral, biopsia o a una cateterización traumática (asociada con hematuria) de la vejiga en la semana precedente.
- Evidencia clínica de la existencia de tuberculosis activa. Se debe descartar la presencia de tuberculosis activa en individuos que hayan dado positivo en la prueba de la tuberculina/PPD antes de empezar el tratamiento con OncoTICE.
- Tratamiento con fármacos antituberculosos como estreptomicina, ácido para-aminosalicílico (PAS), isoniacida (INH), rifampicina y etambutol.
- Deficiencia de la respuesta inmunitaria ya sea de origen congénito, adquirido, yatrogénico, por fármacos u otra terapia.
- Serología VIH positiva.
- Embarazo y lactancia.
- Fiebre, a no ser que la causa de la fiebre sea de origen conocido.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Antes de proceder a la primera instilación intravesical de OncoTICE, se debe realizar la prueba de la tuberculina. En caso de ser positiva la prueba, la instilación intravesical de OncoTICE sólo está contraindicada si se demuestra clínicamente la existencia de una infección de tuberculosis activa (ver sección 4.3).
- OncoTICE es un agente infeccioso y puede producir una infección sistémica por BCG. Se deben tomar precauciones durante la administración de OncoTICE, para no introducir contaminantes en el tracto urinario o no traumatizar indebidamente la mucosa urinaria. En caso de cateterización traumática u otras lesiones en la uretra o la mucosa de la vejiga se recomienda retrasar la administración de OncoTICE a tales pacientes hasta que la mucosa vesical esté recuperada.
- La reconstitución, preparación de la suspensión de OncoTICE para la instilación y su administración, deben ser realizadas bajo condiciones de asepsia (ver las secciones 4.2 y 6.6).
- Después de cada instilación, se debe controlar al paciente en cuanto a síntomas de infección sistémica por BCG y signos de toxicidad. Ver sección 4.8.
- En pacientes con factores de riesgo conocidos de infección por VIH, se recomienda realizar las pruebas pertinentes antes de iniciar el tratamiento con OncoTICE.
- OncoTICE no se debe administrar por vía intravenosa, subcutánea ni intramuscular.
- El uso de OncoTICE puede sensibilizar a los pacientes, provocando una reacción positiva a la prueba de la tuberculina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Por razones de seguridad se desaconseja mantener relaciones sexuales durante la primera semana después de la instilación de OncoTICE, o bien se recomienda el uso de preservativo.
- El derrame de la suspensión de OncoTICE puede causar contaminación por BCG TICE. En cualquier caso de derrame, se debe limpiar cubriendo durante 10 minutos como mínimo con papel de celulosa empapado con un desinfectante tuberculocida, como por ejemplo lejía. Todos los materiales de desecho se eliminarán como material contaminante.
- Se puede producir una exposición accidental a la BCG TICE de los profesionales sanitarios por autoinoculación, exposición dérmica, por una herida abierta o por inhalación o ingestión de la suspensión de OncoTICE. Aunque en general, la exposición a la BCG TICE no produce reacciones adversas significativas para la salud en individuos sanos, se debe evitar la exposición a OncoTICE durante la manipulación y preparación de OncoTICE.
  En todo caso, si se sospecha de autoinoculación accidental de OncoTICE, se recomienda realizar una prueba de tuberculina/PPD en el momento del accidente y 6 semanas después para detectar si existe conversión en la prueba dermatológica.
- En pacientes con una capacidad vesical pequeña, se debe considerar el aumento de riesgo de retracción vesical para decidir el tratamiento con OncoTICE.

Se debe vigilar a los pacientes después de cada tratamiento intravesical para detectar la presencia de síntomas de infección sistémica por BCG y signos de toxicidad. El paciente debe ser consciente de la posibilidad de un brote tardío de las infecciones por BCG. Los síntomas se pueden retrasar de meses a años después de la última dosis y se debe dar instrucciones a los pacientes para que busquen atención médica si aparecen síntomas como fiebre y pérdida de peso de origen desconocido.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

OncoTICE es sensible a la mayoría de antibióticos y en particular a los fármacos antituberculosos usados rutinariamente, tales como estreptomicina, ácido para-aminosalicílico (PAS), isoniazida (INH), rifampicina y etambutol. Por tanto, la terapia concomitante con antibióticos puede influir sobre la acción antitumoral de OncoTICE. Si un paciente está sometido a un tratamiento con antibióticos, se recomienda retrasar la instilación intravesical hasta haber finalizado la terapia con antibióticos (ver sección 4.3). Hasta el momento no se han efectuado estudios sobre posibles interacciones con otros fármacos.

Los inmunosupresores, los depresores de la médula ósea y/o la radiación pueden interferir en el desarrollo de la respuesta inmunitaria y con ella la eficacia antitumoral, por lo que no se deben administrar estos agentes junto con OncoTICE.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

<u>Embarazo</u>
OncoTICE está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

<u>Lactancia</u>
OncoTICE está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de OncoTICE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La toxicidad y las reacciones adversas aparecen directamente relacionadas con el recuento acumulado de UFC de BCG, administradas durante el número total de instilaciones. Aproximadamente el 90% de los pacientes desarrollan síntomas de irritación local en la vejiga. Se dan muy frecuentemente polaquiuria y disuria. La cistitis y las reacciones típicamente inflamatorias (granulomas) que se producen en la mucosa vesical tras la instilación de BCG y que causan estos síntomas, pueden ser una parte fundamental de la actividad antitumoral de la BCG. En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen en 2 días tras la instilación y la cistitis no requiere tratamiento. Durante el tratamiento de mantenimiento con BCG los síntomas de cistitis pueden ser más pronunciados y prolongados. En estos casos, si se producen síntomas graves, puede administrarse isoniazida (300 mg al día) y analgésicos hasta la desaparición de los síntomas.

La frecuencia de las reacciones adversas se define a continuación:
Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas durante la vigilancia poscomercialización

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infección del tracto urinario
Poco frecuentes	Infección diseminada por bacilo Calmette-Guerin (infecciones por Mycobacterium tuberculosis[1]), incluso con aparición tardía[5]
Muy raras	Faringitis, orquitis, síndrome de Reiter, lupus vulgar
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia
Poco frecuentes	Pancitopenia, trombocitopenia
Muy raras	Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	
Muy raras	Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raras	Mareo, disestesia[3], hiperestesia[3], parestesia, somnolencia, cefalea, hipertonía, neuralgia[3]
Trastornos oculares	
Muy raras	Conjuntivitis
Frecuencia no conocida	Endoftalmitis infecciosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Muy raras	Vértigo[3]
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipotensión
Frecuencia no conocida	Vasculitis[3, 4]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Neumonitis
Raras	Tos
Muy raras	Bronquitis, disnea, rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
Muy raras	Dispepsia[3], flatulencia[3]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Erupciones, sarpullidos y exantemas NCOC[1]
Muy raras	Alopecia, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, artritis, mialgia
Muy raras	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Cistitis, disuria, polaquiuria, hematuria
Frecuentes	Incontinencia urinaria, micción urgente, análisis de orina anormal
Poco frecuentes	Constricción de vejiga, piuria, retención urinaria, obstrucción ureteral
Muy raras	Insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raras	Epididimitis
Muy raras	Balanopostitis, prostatitis, molestias vulvovaginales[3]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Enfermedad de tipo gripal, pirexia, malestar, fatiga
Frecuentes	Escalofríos
Muy raras	Dolor torácico, edema periférico, granuloma[2]
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	Enzima hepática aumentada
Muy raras	Antígeno prostático específico elevado, peso disminuido

NCOC: no clasificados en otro sitio
[1] Término de Alto Nivel en vez de Término preferente
[2]Se han observado lesiones granulomatosas en diversos órganos, como la aorta, vejiga, epidídimo, tracto gastrointestinal, riñón, hígado, pulmones, nódulos linfáticos, peritoneo y próstata.
[3] Sólo casos aislados notificados durante el proceso de farmacovigilancia
[4] Durante la farmacovigilancia, se ha observado infección por BCG manifestada como vasculitis, incluso con afectación del sistema nervioso central
[5] Se describe con más detalle a continuación, en "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- Respecto a las reacciones de malestar, fiebre de baja a moderada y/o síntomas de tipo gripal (fiebre, escalofríos, malestar y mialgia) que pueden acompañar a las toxicidades localizadas e irritativas, que a menudo reflejan reacciones de hipersensibilidad y que se pueden tratar sintomáticamente, estos síntomas aparecen normalmente en 4 horas después de la instilación y duran de 24 a 48 horas. La fiebre superior a 39ºC, se resuelve típicamente, dentro de las 24 a 48 horas, al tratarse con antipiréticos (preferiblemente paracetamol) y líquidos. Sin embargo, a menudo no es posible distinguir entre reacciones febriles sin complicaciones y una infección sistémica incipiente por BCG, por lo que puede resultar indicado un tratamiento con fármacos antituberculosos (ver sección 4.4). Si la fiebre es superior a 39ºC y no remite en 12 horas a pesar de tratamiento antipirético, se considera infección sistémica por BCG por lo que es necesario un diagnóstico clínico de confirmación y tratamiento.
- Las infecciones sistémicas por BCG pueden ser debidas a una cateterización traumática, perforación de la vejiga o instilación prematura con BCG tras una RTU amplia de un carcinoma superficial de vejiga. Los síntomas de estas infecciones sistémicas pueden ser neumonitis, hepatitis, citopenia, aneurisma infeccioso, vasculitis, endoftalmitis infecciosa y/o sepsis, a menudo después de un período de más de 24-48 horas de fiebre y malestar, durante el cual se produce un empeoramiento progresivo de los síntomas. La aparición de infecciones sistémicas también se puede retrasar de meses a años después de la última dosis y se debe dar instrucciones a los pacientes para que busquen atención médica si aparecen síntomas como fiebre y pérdida de peso de origen desconocido. Síntomas locales como prostatitis, epididimitis y orquitis de más de 2-3 días de duración también pueden ser indicativos de infección activa. Los pacientes con síntomas de infección tuberculosa sistémica inducida por el tratamiento con BCG deben recibir un tratamiento adecuado con fármacos antituberculosos según el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

protocolo de tratamiento utilizado para infecciones tuberculosas. En estos casos están contraindicadas posteriores instilaciones de BCG TICE.

- En caso de infección sistémica, la terapia inicial comprende un régimen de tres fármacos (isoniacida-rifampicina-etambutol) con o sin cicloserina, durante unas semanas. Después puede seguirse con un tratamiento de isoniacida y rifampicina. Rifampicina e isoniacida se administran cuando se aprecian signos de infección activa no sistémica por BCG. OncoTICE no es sensible a piracinamida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar 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: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis se produce cuando se administra más de un vial de OncoTICE en una instilación. En caso de sobredosis, se debe cuidar la aparición de signos de infección sistémica por BCG, y en caso necesario se deben administrar fármacos antituberculosos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes. Otros inmunoestimulantes, código ATC: L03AX03

OncoTICE es un inmunoestimulante. Tiene actividad antitumoral, pero se desconoce el mecanismo de acción exacto. Los datos obtenidos en los estudios sugieren que tiene lugar una respuesta inmune activa no específica. BCG provoca una respuesta inflamatoria local involucrando diversas células inmunes, como los macrófagos, linfocitos citolíticos naturales y las células T.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se sabe que BCG TICE se puede unir específicamente a la fibronectina de la pared vesical. Sin embargo, la mayor parte del OncoTICE instilado se elimina en la primera descarga de orina 2 horas después de la instilación.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se encontraron resultados destacables en los estudios de toxicidad que se realizaron, dadas las características del preparado.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
L-asparagina monohidrato

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ácido cítrico monohidrato (E-330)
Hidrógenofosfato de dipotasio
Sulfato de magnesio heptahidrato
Citrato de hierro y amonio
Glicerol (E-422)
Formiato de zinc
Hidróxido de amonio (E-527)

6.2. Incompatibilidades

OncoTICE es incompatible con soluciones hipotónicas e hipertónicas. OncoTICE sólo se puede mezclar con suero fisiológico, tal como se describe en la sección 6.6. No se han realizado otros estudios de compatibilidad.

6.3. Periodo de validez

12 meses.

La fecha de caducidad indicada en el envase sólo es válida si los viales se conservan en las condiciones indicadas.

OncoTICE no lleva conservantes.

El periodo de validez del producto después de su reconstitución es de un máximo de 2 horas si se conserva en nevera (entre 2 y 8ºC). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que se evite el riesgo de contaminación microbiana en la apertura/reconstitución/dilución, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de almacenamiento una vez reconstituido son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja con 1 o 3 viales de vidrio Tipo I de 2 ml, con 2-8 x 10^8 UFC/vial de BCG TICE en forma liofilizada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

OncoTICE contiene micobacterias vivas, atenuadas. Debido al potencial riesgo de transmisión se debe preparar, manipular y eliminar como un material contaminante (ver sección 4.4). Se puede considerar la utilización de un sistema cerrado de transferencia sin aguja para transferir OncoTICE desde el acondicionamiento primario al equipo de instilación.

Instrucciones de eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él (envases, agujas y jeringas) se realizará de acuerdo con la normativa local, en contenedores especiales para productos biológicos.

Reconstitución, preparación y administración de la suspensión de OncoTICE
Se deben seguir las Buenas Prácticas Microbiológicas al llevar a cabo los procedimientos siguientes.

En especial, se debe realizar la manipulación en condiciones asépticas, con mascarilla y guantes de protección, y evitar la contaminación cruzada. Se han citado infecciones sistémicas por BCG en pacientes que recibieron fármacos parenterales preparados en zonas donde previamente se había preparado la BCG.

Evitar la diseminación de OncoTICE en aerosol e inhalación, por ejemplo realizando las preparaciones en una cámara de flujo laminar vertical (de seguridad biológica). Asimismo, se debe evitar la exposición de la piel dañada a OncoTICE.

Reconstitución
Añadir 1 ml de suero fisiológico estéril al contenido del vial de OncoTICE mediante una jeringa estéril. Verificar que la aguja se inserta a través del punto central del tapón de goma del vial. Dejarlo en reposo durante unos pocos minutos.
A continuación, agitar suavemente el vial por rotación hasta obtener una suspensión homogénea (Precaución: evitar una agitación fuerte).

Preparación del líquido de instilación
Diluir la suspensión reconstituida en suero fisiológico estéril hasta un volumen de 49 ml. Lavar el vial vacío con 1 ml de suero fisiológico estéril. Añadir el líquido de lavado obtenido a la suspensión reconstituida para obtener un volumen final de 50 ml. Mezclar la suspensión cuidadosamente. La suspensión está preparada para ser utilizada en la instilación; contiene un total de 2-8 x 10^8 UFC de BCG TICE.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Josefa Valcárcel, 42
28027 Madrid, España
Tel.: 91 3210600

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61377

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

Fecha de la primera autorización: 30/junio/1997
Fecha de la última renovación: 31/enero/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2021

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios