

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Colfinair 2 millones de UI polvo para solución para inhalación por nebulizador.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 10 ml contiene 2 millones de UI equivalente a 160 mg de colistimetato sódico.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para inhalación por nebulizador.

Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Colfinair está indicado en adultos y pacientes pediátricos para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, en pacientes con fibrosis quística (ver sección 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos

4.2. Posología y forma de administración

Se recomienda que el colistimetato de sodio (CMS) se administre bajo la supervisión de médicos con la experiencia adecuada en su uso.

Posología

La dosificación se puede ajustar en función de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta clínica.

Intervalo de dosis recomendado:

Administración por vía inhalatoria

Adultos, adolescentes y niños ≥ 2 años

1-2 MUI dos o tres veces al día (máx. 6 MUI/día)

Niños < 2 años

0,5-1 MUI dos veces al día (máx. 2 MUI/día)

Deben observarse las guías clínicas pertinentes sobre pautas posológicas, incluyendo la duración del tratamiento, la periodicidad del tratamiento y la administración combinada de otros agentes antibacterianos.

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario el ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se considera necesario el ajuste de la dosis, sin embargo, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se considera necesario el ajuste de la dosis

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Para su uso en niños menores de 2 años de edad se recomienda PARI LC SPRINT Baby (adaptador de tobera roja) con mascarilla.

El contenido de un vial de Colfinair 2 millones de UI debe disolverse en 4 ml de solución estéril para inhalación de NaCl 0.9%.

Consulte en la sección 6.6 las instrucciones de dilución del producto antes de la administración.

Características de dispensación del fármaco previstas según estudios *in vitro* con distintos dispositivos nebulizadores para Colfinair 2,0 millones de UI disuelto en 4 ml solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) (mín – máx).

Sistema nebulizador	PARI LC SPRINT con compresor PARI BOYS	Nebulizador eFlowrapid
Total de fármaco dispensado	65 mg CMS (59,9 – 72,5)	58 mg CMS (54,6 – 62,5)
Masa de partículas finas < 5 µm	39,1 mg CMS (36,0 – 45,8)	40 mg CMS (36,8 – 43,2)
Tasa de dispensación del fármaco	6,7 mg CMS/ min (5,7 – 8,6)	9,5 mg CMS/ min (8,1 – 10,7)
Diámetro aerodinámico mediana de la masa	4,1 µm (3,9 -4,4)	4,0 µm (3,8 – 4,3)
Desviación estándar geométrica	2,1	1,6

- El tiempo de nebulización puede incrementarse durante 60 ciclos de nebulización desde ~ 3 minutos a ~ 4,5 minutos con el dispositivo nebulizador de mano eFlowrapid.
- El nebulizador debe mantenerse en posición horizontal durante su utilización.
- El paciente debe estar sentado en posición erguida durante la inhalación. La inhalación debe realizarse aplicando un patrón de respiración normal sin interrupción.
- El nebulizador debe limpiarse y desinfectarse tras el uso tal como se describe en las instrucciones de uso del nebulizador.

No hay información disponible relacionada con la inhalación y el patrón de deposición pulmonar a través de sistemas de nebulizador que no han sido estudiados en el programa de desarrollo; el uso de un sistema nebulizador alternativo no probado puede alterar la deposición pulmonar del principio activo, esto a su vez puede alterar la eficacia y seguridad del medicamento.

El colistimetato de sodio en solución acuosa se hidroliza al principio activo colistina.

Consulte las precauciones especiales de eliminación y de manipulación de soluciones reconstituidas en la sección 6.6.

Si está tomando otros tratamientos, debe tomarlos en el orden recomendado por su médico.

Tabla de conversión de dosis:

En la UE, la dosis de colistimetato de sodio (CMS) se debe prescribir y administrar únicamente en forma de Unidades Internacionales (UI). La etiqueta del producto indica el número de UI por vial.

Se han producido confusiones y errores de medicación debido a las diferentes formas de expresar la dosis en términos de potencia. En EE.UU. y en otras partes del mundo, la dosis se expresa como miligramos de actividad de colistina base (mg CBA).

La siguiente tabla de conversión ha sido preparada a título informativo y los valores recogidos se deben considerar solamente nominales y aproximados.

Tabla 2 de conversión de CMS

Potencia		≈ masa de CMS (mg)*
U.I.	≈ mg CBA	
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
2.000.000	68	160
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

*Potencia nominal del principio activo = 12.500 UI/mg

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, colistin u otras polimixinas

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tos y broncoespasmo

Con la inhalación de antibióticos puede producirse tos y broncoespasmo.

Se recomienda administrar la primera dosis bajo supervisión médica. Se recomienda usar un broncodilatador antes de cada dosis. Esto debería ser rutinario, especialmente si el broncodilatador es parte del régimen terapéutico actual del paciente. Se debería evaluar el VEF₁ antes y después de la dosis. Si hay evidencia de hiperreactividad bronquial inducida por el colistimetato sódico en un paciente que no recibe pre-tratamiento con broncodilatadores se debe repetir la prueba en otra ocasión usando un broncodilatador. La evidencia de hiperreactividad bronquial en presencia de un broncodilatador puede indicar una respuesta alérgica y deberá interrumpirse la administración de Colfinair. El broncoespasmo se debe tratar como esté indicado clínicamente.

La hiperreactividad bronquial como respuesta al colistimetato sódico puede desarrollarse con el uso continuado a lo largo del tiempo y se recomienda que el VEF₁ antes y después del tratamiento se evalúe en las visitas periódicas a la consulta.

En caso de hipersensibilidad con respecto a las dosis y volúmenes recomendados se deben usar soluciones más diluidas, añadiendo alrededor de 1 - 3 ml de solución salina isotónica a los volúmenes y concentraciones de dosis recomendados.

Nefrotoxicidad/neurotoxicidad

Pueden darse nefrotoxicidad o neurotoxicidad si se excede la dosis parenteral recomendada. El riesgo se reduce debido a la baja biodisponibilidad durante la inhalación, pero Colfinair debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Debe monitorizarse la aparición de reacciones neurotóxicas así como la función renal.

En prematuros y neonatos se debe tener un cuidado especial ya que la función renal está insuficientemente desarrollada en esta población.

Insuficiencia renal

El colistimetato sódico se excreta por vía renal y es nefrotóxico si se alcanzan altas concentraciones séricas. Aunque esto es poco probable durante el tratamiento por inhalación, se recomienda que se hagan estimaciones de la concentración sérica especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Resistencia microbiana

Se ha notificado resistencia adquirida al colistimetato sódico de *Pseudomonas aeruginosa* mucoide durante el uso clínico. Deberían hacerse pruebas de sensibilidad a los pacientes que se tratan a largo plazo, en las visitas periódicas a la consulta, y siempre que un paciente experimente una exacerbación (véase la sección 5.1).

Otro

Colistimetato sódico debe usarse con extrema precaución en pacientes con miastenia gravis debido a la fuerte inducción de bloqueo neuromuscular que causa el medicamento (ver sección 4.5).

Colistimetato sódico debe usarse con extrema precaución en pacientes con porfiria

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debe evitarse el uso concomitante de colistimetato sódico con otros medicamentos de potencial neurotóxico o nefrotóxico (p. ej. cefalosporinas, aminoglucósidos, ciclosporina), incluidos aquellos que se administran por vía intravenosa o intramuscular.

Durante el uso concomitante de narcóticos por vía inhalatoria (p. ej. éter, halotano), relajantes musculares y aminoglucósidos con colistimetato sódico se deberá monitorizar exhaustivamente la aparición de reacciones neurotóxicas debido al efecto de prolongación de la inhalación de narcóticos.

Debido a los efectos del colistimetato sódico en la liberación de acetilcolina, los relajantes musculares no despolarizantes deben utilizarse con suma precaución en pacientes que reciban colistimetato sódico ya que sus efectos podrían prolongarse.

El cotratamiento con colistimetato sódico y macroólidos, tales como azitromicina, claritromicina y eritromicina, o fluoroquinolonas como norfloxacin, ciprofloxacina y ofloxacina pueden ser administrados si se realiza con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4).

Se debe tomar precaución durante el uso concomitante con otras formulaciones de colistimetato sódico, ya que hay posibilidad de toxicidad sumatoria.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos adecuados del uso de colistimetato sódico en mujeres embarazadas. Estudios de dosis única en el embarazo mostraron que el colistimetato sódico atraviesa la barrera placentaria y puede haber riesgo de toxicidad fetal si se administran dosis repetidas a pacientes embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes con relación al efecto del colistimetato sódico en la reproducción y el desarrollo (véase la sección 5.3). El colistimetato sódico no debe usarse en el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

El colistimetato sódico se excreta en la leche materna. El colistimetato sódico debe administrarse a pacientes en periodo de lactancia solo cuando está claramente indicado y el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el lactante

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Colfinair sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es moderada. Durante el tratamiento con colistimetato sódico puede darse neurotoxicidad con posibilidad de mareos, confusión o

perturbación visual. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria si ocurren estos efectos.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes tras la nebulización de colistimetato sódico son tos y broncoespasmo, en aproximadamente el 10 % de los pacientes. En pacientes con fibrosis quística tratados por inyección por vía intravenosa o intramuscular, se han notificado acontecimientos neurológicos en hasta un 27 % de pacientes.

Se han notificado casos de dolor de garganta o dolor de boca que pueden deberse a una infección por *Candida albicans* o a hipersensibilidad.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 1 de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran por frecuencia, siendo las primeras las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación por frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La probabilidad de acontecimientos adversos puede estar relacionada con la edad, la función renal y el estado del paciente.

Tabla 3 Reacciones adversas

Clasificación de órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Estado de confusión Trastorno psicótico
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Mareo Parestesia Disartria Desequilibrio del sistema autónomo
Trastornos oculares	No conocida	Perturbación visual
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Dolor faringolaríngeo Molestias faringolaríngeas Tos Disnea Sibilancias Dificultad respiratoria Volumen espiratorio forzado disminuido Apnea
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Insuficiencia renal

Los pacientes con una insuficiencia renal grave y a las dosis más altas pueden experimentar efectos adversos conocidos para la administración intravenosa.

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

Síntomas:

La sobredosis puede causar debilidad muscular, apnea y posible parada respiratoria así como insuficiencia renal aguda caracterizada por una disminución de la producción urinaria y concentraciones séricas incrementadas de nitrógeno ureico en sangre (NUS) y creatinina.

No hay ningún antídoto específico.

Tratamiento:

La gestión de la sobredosis se hará mediante un tratamiento de apoyo y medidas para incrementar la tasa de eliminación de colistina como la diuresis con manitol, hemodiálisis prolongada o diálisis peritoneal

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antibacterianos, polimixinas, código ATC: J01XB01

Mecanismo de acción

El colistimetato sódico es un antibiótico polipéptido cíclico derivado de *Bacillus polymyxa var. colistinus*. Los antibióticos polimixinas son agentes catiónicos que actúan dañando la pared celular. Los efectos fisiológicos resultantes son letales para las bacterias. Las polimixinas son selectivas para las bacterias Gramnegativas que tienen una membrana externa hidrofóbica.

Puntos de corte

Sensible (S) ≤ 4 mg/l Resistente (R) ≥ 8 mg/l

Resistencia

Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación de los grupos fosfato en los lipopolisacáridos que se sustituyen por etanolamina o aminoarabinosa. Las bacterias Gram negativas intrínsecamente resistentes, como *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia*, muestran una sustitución completa de sus fosfolípidos con etanolamina o aminoarabinosa.

Se ha notificado la resistencia adquirida al colistimetato sódico de la *Pseudomonas aeruginosa* en aproximadamente un 3 %. Deben realizarse pruebas de sensibilidad a los pacientes que se estén tratando a largo plazo.

Resistencia cruzada

Es de esperar una resistencia cruzada entre el colistimetato sódico y la polimixina B. Puesto que el mecanismo de acción de las polimixinas es distinto al de otros agentes antibacterianos, la resistencia al colistimetato sódico y la polimixina por el mecanismo arriba indicado únicamente no es de esperar que provoque una resistencia a otras clases de medicamentos.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, por lo que sería deseable disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe obtener asesoramiento de expertos si la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Tabla 4

Especies comúnmente sensibles
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Especies para las que la resistencia adquirida podría ser un problema
<i>Enterobacter</i> spp <i>Klebsiella</i> spp
Organismos resistentes inherentemente
<i>Brucella</i> spp <i>Burkholderia cepacia</i> y especies relacionadas. <i>Neisseria</i> spp <i>Proteus</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Serratia</i> spp
Anaerobios Todos los organismos Gram positivos

Características del aerosol

PARI LC PLUS y PARI LC STAR son nebulizadores que se han utilizado en el pasado para la nebulización del colistimetato sódico. Estos nebulizadores tipo "jet" se compararon con el eFlowrapid para la nebulización de colistimetato sódico de 2 millones de UI disuelto en 4 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) mediante pruebas *in vitro*:

Tabla 5

Nebulizador:	eFlowrapid	PARI LC PLUS	PARI LC STAR
Total de fármaco dispensado [mg ±95 % *IC]	57,8 ± 1,56	61,3 ± 1,25	60,1 ± 1,20
Tasa de dispensación del fármaco [mg/min ± 95 % *IC]	9,5 ± 0,51	6,6 ± 0,41	4,1 ± 0,15

*Intervalo de confianza

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción en el tracto gastrointestinal es insignificante.

Cuando se administra por nebulización, se ha notificado absorción variable que puede depender del tamaño de la partícula del aerosol, del sistema nebulizador y del estado pulmonar. Los estudios en voluntarios sanos y pacientes con infecciones varias han informado de niveles séricos que van desde nulos a concentraciones potencialmente terapéuticas de 4 mg/l o superiores. Por tanto, debe tenerse siempre en cuenta la posibilidad de absorción sistémica cuando se trate a los pacientes por vía inhalatoria.

Distribución

Tras la administración a pacientes con fibrosis quística de 7,5 mg/kg/día en dosis divididas administradas como infusiones i.v. de 30 minutos hasta el estado estacionario, la C máx se determinó en 23 ± 6 mg/l y la Cmín a las 8 h fue de $4,5 \pm 4$ mg/l. En otro estudio en pacientes similares a quienes se administró 2 MUI cada 8 horas durante 12 días la C máx fue de 12,9 mg/l (5,7 – 29,6 mg/l) y la Cmín fue de 2,76 mg/l (1,0 – 6,2 mg/l). En voluntarios sanos a quienes se administró una inyección en bolo de 150 mg (2 MIU aprox.), los valores séricos máximos de 18 mg/l se observaron 10 minutos tras la inyección.

La unión a las proteínas es baja. Las polimixinas persisten en el hígado, riñón, cerebro, corazón y músculos. Un estudio en pacientes con fibrosis quística da un volumen de distribución en estado estacionario de 0,09 l/kg.

Metabolismo

El colistimetato sódico se convierte en su base *in vivo*. Puesto que el 80 % de la dosis puede recuperarse sin alterar en la orina, y no hay excreción biliar, se puede asumir que el resto del principio activo está activo en los tejidos. El mecanismo se desconoce.

Eliminación

La principal vía de eliminación tras la administración parenteral es por excreción renal, con el 40 % de una dosis parenteral recuperada en la orina en el plazo de 8 horas y alrededor del 80% en 24 horas. Puesto que el colistimetato sódico se excreta mayoritariamente en la orina, es necesaria una reducción de dosis en la insuficiencia renal para evitar la acumulación. Consulte la tabla de la sección 4.2.

Tras la administración intravenosa a adultos sanos, la semivida de eliminación es de unas 1,5 horas. En un estudio en pacientes con fibrosis quística a quienes se les administró una única infusión intravenosa de 30 minutos, la semivida de eliminación fue de $3,4 \pm 1,4$ horas.

La eliminación del colistimetato sódico tras el nebulizador no se ha estudiado. Un estudio en pacientes de fibrosis quística no detectó colistimetato sódico en orina tras inhalar 1 millón de UI dos veces al día durante 3 meses.

La cinética del colistimetato sódico parece ser similar en niños y adultos, incluidos los pacientes de edad avanzada, siempre que la función renal sea normal. Los datos disponibles son limitados sobre el uso en neonatos sugieren que la cinética es similar a la de los niños y adultos, pero se debe considerar la posibilidad de unos valores séricos máximos más altos y una semivida prolongada en estos pacientes y se deben monitorizar los valores séricos.

Tabla 6 Concentraciones séricas y farmacocinética en 5 pacientes que recibieron colistimetato sódico por inhalación

Parámetro	160 mg (aproximadamente 2 millones de UI) de colistimetato sódico nebulizado
AUC ₀₋₄ (h/mg/l)	$165,9 \pm 76,5$
C _{máx} (mg/l)	$0,051 \pm 0,0244$
t _{máx} (h)	$1,9 \pm 1,2$
Ka (h ⁻¹)	$3,0 \pm 1,8$
t _{1/2} (h)	$10,4 \pm 3,6$
Cl/F	$0,27 \pm 0,15$

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos sobre la genotoxicidad potencial son limitados y no existen datos sobre carcinogenicidad para el colistimetato sódico. Se ha demostrado que el colistimetato sódico induce aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos *in vitro*. Este efecto puede estar relacionado con una reducción en el índice mitótico, que también se observó.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas y ratones no indican propiedades teratogénicas. Sin embargo, el colistimetato sódico administrado por vía intramuscular durante la organogénesis a conejos a 4,15 y 9,3 mg/kg provocó pie varo en 2,6 % y 2,9 % de los fetos, respectivamente. Estas dosis son 0,5 y 1,2 veces la dosis humana diaria máxima. Además, se dio un aumento de la resorción a 9,3 mg/kg.

No hay otros datos de seguridad preclínica relevantes para el médico que prescribe que puedan sumarse a los datos de seguridad derivados de la exposición del paciente y ya incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

3 años

Soluciones reconstituidas:

La hidrólisis de colistimetato se encuentra significativamente incrementada cuando el reconstituido y la dilución se encuentra por debajo de su concentración micelar crítica alrededor de 80.000 UI por ml.

Las soluciones por debajo de esta concentración deben ser usadas inmediatamente.

Para la solución para nebulización de Colfinair, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida en el vial original, con una concentración de ≥ 80.000 UI/ml, y durante 24 horas y entre 2°C y 8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura / reconstitución / dilución descarte el riesgo de contaminación microbiano, el producto debe ser usado inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Por favor, siga las instrucciones del fabricante sobre el uso correcto del nebulizador seleccionado para su uso con la solución de Colfinair.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el vial dentro del envase externo de cartón para protegerlo de la luz.

Consulte en la sección 6.3 las condiciones de conservación del medicamento reconstituido.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

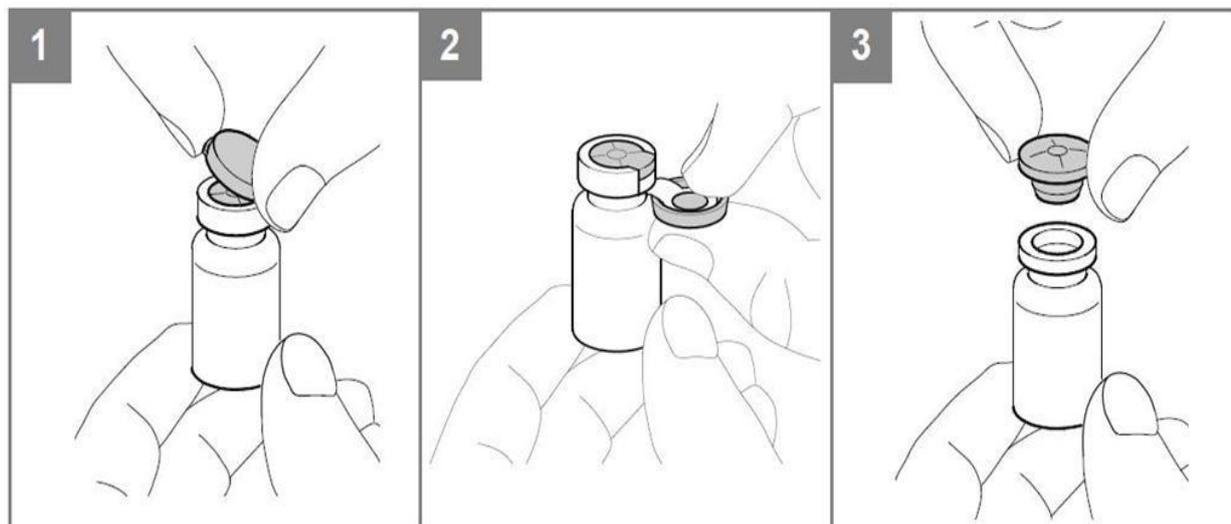
Colfinair 2 millones de UI viales de vidrio incoloro de 10 ml con tapones lavanda con perforación ("levantar y rasgar").

Presentación:

Caja de cartón que contiene 8 cajas de cartón de 7 viales cada una (56 viales), 2 cajas de solución para inhalación de NaCl 0.9% que contienen 30 ampollas de 4 ml cada una (60 ampollas) y un dispositivo nebulizador de mano eFlowrapid.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La dosis necesaria de Colfinair debe disolverse agitándola con suavidad en el volumen respectivo de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%). Durante la reconstitución la solución se debe rotar con suavidad para evitar hacer espuma. La solución resultante para la nebulización debe ser transparente y se debe transferir con cuidado al depósito de medicación del nebulizador. Si desea más instrucciones para el manejo y uso, consulte las instrucciones de uso del nebulizador.



- La apariencia de la solución después de la reconstitución debe ser transparente.
- La nebulización debe tener lugar en una habitación bien ventilada.
- La solución es de un solo uso, y toda la solución restante debe desecharse.
- Para obtener información más detallada sobre el dispositivo, consulte el manual de instrucciones del nebulizador.

Consulte en la sección 4.2 las instrucciones de dilución del producto antes de la administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75707

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

Fecha de la primera autorización: 26/02/2014

Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2022