

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metoxaleno G. L. Pharma 20 microgramos/ml solución para modificación de las fracciones sanguíneas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 20 microgramos de metoxaleno.

Una ampolla de 5 ml contiene 100 microgramos de metoxaleno.

Excipientes con efecto conocido: 10,4 mg de etanol 96%, 17,7 mg de sodio por ampolla.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para modificación de las fracciones sanguíneas.

Solución clara e incolora.

pH de 5,0 a 7,0.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Metoxaleno G. L. Pharma 20 microgramos/ml solución está indicado en adultos para uso extracorporal en el tratamiento paliativo del linfoma cutáneo de células T en estadio avanzado, en pacientes que no han respondido a otras formas de tratamiento.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

Durante cada tratamiento de fotoféresis con metoxaleno, la dosis de éste se calcula de acuerdo con el volumen de tratamiento, usando la siguiente fórmula:

Volumen de tratamiento x 0,017 ml de Metoxaleno G. L. Pharma en cada tratamiento

Por ejemplo: Volumen de tratamiento = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml de Metoxaleno G. L. Pharma

##### *Población pediátrica (menos de 18 años de edad)*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Metoxaleno G. L. Pharma en niños y adolescentes para esta indicación.

##### *Insuficiencia hepática o renal*

Metoxaleno G. L. Pharma no ha sido probado clínicamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Las enzimas hepáticas deben ser monitorizadas regularmente antes y durante el tratamiento (ver sección 4.4).

##### Método de administración

Uso extracorporal.

**Nota:**

La fotoquimioterapia extracorpórea debe ser realizada únicamente por personas con formación especial y en instituciones que dispongan del equipo adecuado para este tratamiento.

El psortaleno y la terapia de irradiación UV deben realizarse bajo la supervisión constante de un médico con la formación adecuada.

Las instrucciones de trabajo para el procedimiento (de acuerdo con la empresa que fabrique el equipo que se use y/o las directrices recientes) deben seguirse estrictamente.

El contenido de la ampolla no debe ser inyectado directamente en el paciente ya que no hay estudios con inyección directa de Metoxaleno G. L. Pharma en humanos.

En el proceso de fotoféresis se separan los componentes de toda la sangre. Los eritrocitos y el exceso de plasma se devuelven inmediatamente al paciente, mientras que la capa leucocitaria (sangre rica en leucocitos) y lo que queda de plasma se recogen, se añade Metoxaleno G. L. Pharma, se irradia con luz UV y luego se reinfunde en el paciente.

Deben observarse las siguientes reglas básicas:

- El hematocrito de la fracción de sangre separada no debe exceder el 5%, para no bloquear la exposición a la radiación UVA y por lo tanto disminuir la eficacia del tratamiento.
- Antes de la irradiación con luz UVA (en la bolsa de radiación), a los leucocitos se les añade: heparina, solución salina isotónica y la cantidad prescrita de Metoxaleno G. L. Pharma.
- Las cantidades recogidas para el tratamiento pueden variar (de 120 a 540 ml) dependiendo del peso corporal, volumen sanguíneo y método terapéutico utilizado (método en línea o fuera de línea).
- Durante la fotoactivación, la sangre enriquecida con leucocitos se irradia con luz UVA (1 a 2 J/cm<sup>2</sup>).
- Al final del ciclo de fotoactivación, las células fotoactivadas se reinfunden por vía intravenosa. La duración recomendada de la reinfusión es de 15 a 20 minutos.
- El ciclo de recolección de la capa leucocitaria se repite hasta seis veces y el procedimiento completo de fotoféresis dura aproximadamente de 3 a 4 horas.
- Durante la terapia, la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal deben ser monitorizadas.

#### Duración del tratamiento

Durante los primeros tres meses se recomienda realizar el tratamiento dos días consecutivos cada 2-4 semanas. Después de eso, se recomiendan ciclos de tratamiento de dos días cada 3-4 semanas.

Se ha demostrado que las frecuencias de tratamiento más altas no llevan a mejores resultados en el tratamiento.

Tan pronto como se alcance la respuesta máxima al tratamiento, los intervalos deben ampliarse gradualmente a 4-8 semanas y luego continuar como tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas.

La duración de la terapia con fotoféresis debe ser de al menos 6 meses. En pacientes que respondan bien al tratamiento o cuya enfermedad se pueda estabilizar ofreciéndoles una buena calidad de vida, la fotoféresis puede realizarse durante 2 años o más.

Las recomendaciones anteriores son una guía general. Los ciclos de terapia pueden adaptarse individualmente al cuadro clínico específico y a la respuesta del paciente.

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos de psoraleno o a alguno de los excipientes citados en la sección 6.1.
- Tumor cutáneo maligno coexistente (por ejemplo, melanoma, basalioma).

- Enfermedad fotosensible (por ejemplo, porfiria, lupus eritematoso sistémico o albinismo).
- Uso por hombres sexualmente activos y mujeres en edad fértil, a menos que se usen métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento (ver sección 4.6).
- Afaquia.
- Embarazo y lactancia.

Contraindicaciones en el procedimiento de fotoféresis:

- Incapacidad para tolerar la pérdida transitoria de volumen sanguíneo (por ejemplo, debido a una enfermedad cardíaca grave, anemia grave, etc.).
- Esplenectomía previa.
- Trastornos de la coagulación.
- Recuento de leucocitos superior a 25.000 por mm<sup>3</sup>.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La fotoquimioterapia extracorpórea debe ser realizada únicamente por personas con formación especial y en instituciones que dispongan del equipo adecuado para este tratamiento.

El psoraleno y la terapia de irradiación UV deben realizarse bajo la supervisión constante de un médico con la formación adecuada.

Debido a la posibilidad de daño ocular irreversible, que ocurre como un efecto secundario, el paciente debe estar completamente informado sobre los riesgos de este tipo de terapia.

Metoxaleno sólo debe utilizarse *ex vivo* y debe añadirse directamente a los leucocitos separados. Si existe la posibilidad de que la sangre se haya dañado durante el procedimiento, sólo debe reinfundirse en el paciente si no se ha producido hemólisis.

##### Hipotensión

La hipotensión transitoria puede ocurrir en algunos pacientes durante el tratamiento. En la mayoría de los pacientes permanece asintomática y desaparece después de la reinfusión de la sangre. Ocasionalmente, debe infundirse solución salina normal durante la fotoféresis para estabilizar la presión sanguínea. Los pacientes que toman antihipertensivos de forma habitual deben esperar hasta el final del procedimiento de fotoféresis para volver a tomarlos (ver sección 4.8).

##### Hipertrigliceridemia

En pacientes con niveles elevados de triglicéridos en sangre la eficacia del procedimiento puede ser limitada porque los instrumentos de fotoféresis no pueden separar los glóbulos blancos de la sangre rica en grasas. Por lo tanto, los pacientes a punto de recibir el tratamiento de fotoféresis deben estar en ayunas antes de la terapia - su nivel de triglicéridos debe ser inferior a 300 mg/dl al inicio del tratamiento.

##### Formación de cataratas

La exposición a dosis elevadas de luz UVA provoca cataratas en los animales, efecto que se potencia con la administración oral de metoxaleno. Puesto que la concentración de metoxaleno en el cristalino humano es proporcional a su nivel en el suero, la concentración tras un tratamiento con metoxsaleno *ex vivo* (con metoxaleno) será sustancialmente más baja que la observada tras su administración oral. No obstante, si el cristalino se expone a rayos UVA mientras hay metoxsaleno en el cristalino, la acción fotoquímica puede provocar la unión irreversible del metoxsaleno a componentes proteicos y del ADN del cristalino. Por esta razón, el paciente debe tener los ojos protegidos de los rayos UVA con unas gafas de sol envolventes que impidan el paso de los rayos UVA durante el tratamiento y las 24 horas siguientes (ver sección 4.8).

##### Efectos adversos en la piel

Tras la administración oral de psoraleno (si las concentraciones séricas del fármaco pueden superar los 200 ng/ml), la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta (incluso a través de un cristal) puede provocar quemaduras graves y, a largo plazo, “envejecimiento prematuro” de la piel.

El uso extracorpóreo de metoxaleno 20 microgramos/ml solución está asociado a una exposición sistémica mucho más baja al metoxaleno (más del 80% de las muestras de sangre tomadas 30 minutos después de la reinfusión de la capa leucocitaria fotoactivada tenían niveles de metoxsaleno <10 ng/ml y la concentración media de metoxsaleno en plasma era aproximadamente de 25 ng/ml). No obstante, no se ha investigado sistemáticamente el grado de fototoxicidad derivado de estos niveles. Por lo tanto, como precaución, los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar en las 24 horas siguientes al tratamiento con fotoféresis.

#### Insuficiencia hepática

Puesto que la biotransformación hepática es necesaria para la excreción urinaria del fármaco, es posible que el deterioro de la función hepática se traduzca en una prolongación de la vida media del metoxsaleno. Ello puede provocar una fotosensibilidad más duradera. En pacientes con enfermedades hepáticas, las precauciones frente a la exposición a la luz solar deben prolongarse cuanto sea necesario.

No existe información concreta sobre la fotoféresis utilizando metoxaleno en pacientes con deterioro de la función hepática.

#### Insuficiencia renal

Aunque varios receptores de trasplante renal con función renal deficiente han sido tratados con fotoféresis, existe poca información adicional sobre el uso de metoxaleno en pacientes con deterioro de la función renal. Con los contados receptores de trasplante renal sometidos al tratamiento por fotoféresis no se tomó ninguna precaución especial, como reducir la dosis o prolongar la protección frente a los rayos UV, y los procedimientos resultaron bien tolerados y eficaces.

#### Información sobre ciertos excipientes

Este medicamento contiene 10,4% de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 10,4 mg/ampolla.

Metoxaleno contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol): si se asume un volumen de tratamiento de 240 ml, el paciente está expuesto a 4,1 ml de metoxaleno y, por tanto, a 8,528 mg de alcohol (2,08 mg alcohol/ml). Con la administración extracorpórea, la exposición sistémica se prevé que sea baja y que el efecto clínico no sea observable. Sin embargo, los médicos que lo prescriban deben conocer la posible interacción con otros medicamentos y se aconseja tener precaución en casos de enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, lesión o enfermedad cerebral.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por mililitro, por lo que se considera esencialmente 'exento de sodio'.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### *Fenitoína*

La fenitoína puede inducir el metabolismo de psoralenos. El fracaso del tratamiento con metoxaleno puede atribuirse a esta interacción si se administran concomitantemente.

#### *Tolbutamida*

Metoxaleno se encuentra altamente unido a la albúmina sérica pero también puede ser desplazado, particularmente por la tolbutamida. El uso concomitante de metoxaleno y tolbutamida puede conducir a fotosensibilidad prolongada.

### *Citocromo P450*

Metoxaleno se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP1A2). Por lo tanto, se requiere precaución si medicamentos que son metabolizados predominantemente por CYP1A2 (melatonina, xantinas como cafeína, teofilina) se administran concomitantemente. La coadministración puede prolongar la vida media de metoxaleno y producir una fotosensibilidad prolongada.

Aunque se ha demostrado que metoxaleno es capaz de inducir e inhibir las enzimas hepáticas, en humanos parece actuar principalmente como un potente inhibidor de los procesos metabólicos oxidativos microsomales. Por lo tanto, es de esperar que se produzcan interacciones entre metoxaleno y otros medicamentos cuyo metabolismo implica el sistema del citocromo P450 (particularmente CYP1A2). Las tasas de eliminación de cafeína se redujeron notablemente después del tratamiento con metoxaleno. Se han identificado metabolitos tanto conjugados como no conjugados, pero ninguno de ellos mostró actividad farmacológicamente relevante.

### *Agentes fotosensibilizantes*

También se requiere precaución en pacientes que toman citotóxicos u otros agentes fotosensibilizantes concomitantemente: Fluoroquinolonas, furosemida, retinoides, sulfonilureas, antralina, alquitrán de hulla, griseofulvina, ácido nalidíxico, sulfonamidas, tetraciclinas, derivados de salicilanilina halogenados, tiazidas, fenotiazinas, azul de metileno, cloruro de tolonio, rosa de bengala, naranja de metilo y anticoagulantes orales de cumarina.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Tanto los hombres como las mujeres tratadas con Metoxaleno G. L. Pharma deben utilizar métodos adecuados de anticoncepción, tanto durante de la terapia de fotoféresis como después de ella.

### Embarazo

Hasta el momento, no hay datos o éstos son limitados, sobre el uso de metoxaleno en mujeres embarazadas. Por lo tanto, metoxaleno está contraindicado durante el embarazo.

Los datos preclínicos indican que metoxaleno puede dañar el feto cuando se usa en animales durante el embarazo.

### Lactancia

No se sabe si metoxaleno se excreta en la leche humana, por lo tanto, está contraindicado durante la lactancia.

### Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de fertilidad.

Los datos preclínicos indican que la exposición a largo plazo a dosis altas de psoralenos por vía oral puede tener efectos negativos sobre la fertilidad masculina y femenina.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Debido a la especial forma de administración (uso extracorporal), puede producirse inestabilidad cardiovascular transitoria. Además, los pacientes deben usar gafas de sol después del tratamiento con fotoféresis (ver sección 4.4). Por lo tanto, los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas inmediatamente después del tratamiento con fotoféresis.

#### 4.8 Reacciones adversas

Los efectos secundarios más comúnmente reportados con el uso extracorporeal de metoxaleno fueron: reacciones fototóxicas, náuseas, vómitos, insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión.

Durante el curso de la terapia, la gravedad y la frecuencia de los efectos adversos pueden disminuir y generalmente no requieren su interrupción.

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

<b>Frecuentes</b> ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	<b>Frecuencia no conocida</b> (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infecciones	
<b>Trastornos oculares</b>	
	Reacciones fototóxicas, por ejemplo, formación de cataratas, coriorretinitis (ver sección 4.4)
<b>Trastornos vasculares</b>	
Hipotensión Mareos	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Náuseas Vómitos	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
	Reacciones fototóxicas, por ejemplo, prurito o eritema (ver sección 4.4)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
	Fiebre (de 2 a 12 horas después del tratamiento puede presentarse fiebre baja)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Complicación del acceso venoso después de venopunción repetida	

#### 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 <https://www.notificaRAM.es>

#### 4.9 Sobredosis

La sobredosis peligrosa de metoxaleno extracorpórea es altamente improbable - hasta la fecha, no hay casos conocidos.

Con intoxicación oral, los síntomas más probables que puedan ocurrir son náuseas, vómitos intensos y mareos.

En caso de sobredosis por metoxaleno, el paciente debe mantenerse en un cuarto oscuro durante al menos 24 horas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, inmunoestimulantes. Código ATC: L03AX.

#### Mecanismo de acción

Metoxaleno es un agente fotosensibilizante. Aunque la fotoquimioterapia se ha utilizado clínicamente durante muchos años, el mecanismo por el cual la terapia es eficaz sigue sin dilucidarse. La suposición general es que los procesos moleculares que conducen a la muerte celular apoptótica implican la intercalación del metoxaleno en la molécula de ADN de doble cadena dentro del núcleo. Los complejos de ácido nucleico-furocumarina formados en este proceso de intercalación implican fuerzas de unión débiles tales como las fuerzas de van der Waals, el enlace de hidrógeno y las fuerzas hidrófilas. Estas fuerzas de unión son fácilmente reversibles y, en ausencia de fotoactivación, carecen de consecuencia farmacológica. Sin embargo, al activarse por absorción de luz UVA, metoxaleno se une a las bases pirimidínicas del ácido nucleico (timina, citosina y uracilo) y forma enlaces cruzados covalentes entre las dos cadenas de ADN. La reacción se produce en pocos microsegundos, y cuando la radiación se apaga, el principio activo vuelve a su forma inerte inmediatamente.

El mecanismo mediante el cual actúa la fotoféresis se investigó observando ciertas proteínas que inducen la apoptosis (bcl-2 y fas). Los linfocitos presentes en la sangre periférica se aislaron inmediatamente antes y 24 horas después del tratamiento y se registraron los números de bcl-2 y fas en comparación con un grupo control no tratado. Se demostró que la porción de proteínas-fas fue significativamente mayor después del tratamiento, mientras que la de bcl-2 permaneció sin cambios. También se demostró que el procedimiento de fotoféresis aumenta la porción de células apoptóticas en linfocitos cultivados. Estas células apoptóticas parecen ser absorbidas por las células dendríticas y presentadas como antígenos, de modo que se desencadena una respuesta inmune mediada por células específica y se pone en funcionamiento inmediatamente.

El mecanismo exacto no se ha elucidado en detalle.

#### Efectos farmacodinámicos

La formación de fotoaductos da lugar a la detención proliferativa de los linfocitos y, durante un periodo de aproximadamente 72 horas, mueren. Este efecto agudo sobre la célula T es probablemente un efecto menor con respecto a la eficacia terapéutica. Existe un cuerpo cada vez más grande de evidencia que sugiere que la fotoféresis puede actuar como un inmunomodulador que conduce al aumento de las respuestas antitumorales sistémicas.

#### Eficacia clínica y seguridad

41 pacientes con diversas enfermedades (CTCL, GVHD, esclerosis sistémica) tuvieron un total de 1.210 tratamientos de fotoféresis. Los pacientes CTCL con eritroderma y competencia inmunitaria intacta fueron los que respondieron de manera más favorable, pero incluso los CTCL en fase tumoral avanzada se trataron con éxito.



## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Administración

Durante la fotoféresis se separan los componentes de la sangre total. Los eritrocitos y el exceso de plasma se reinfunden inmediatamente en el paciente, mientras que la capa leucocitaria (sangre enriquecida en leucocitos) y el resto de plasma se recogen, se tratan con metoxaleno, se exponen a luz UVA (320 a 400 nm) y se reinyectan o reinfunden en el paciente.

En una investigación llevada a cabo en 16 pacientes, se comparó la cantidad de metoxaleno requerida para uso extracorporal con la cantidad de metoxaleno oral requerida para lograr niveles similares de sustancia activa en la fracción leucocitaria. Se demostró que para la técnica extracorpórea se utilizaron entre 1/250 y 1/500 de la cantidad oral.

### Metabolismo y biotransformación

La vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas.

Metoxaleno se metaboliza casi completamente en el hígado por hidroxilación y glucuronidación.

### Eliminación

Los metabolitos se eliminan predominantemente a través de los riñones. El 90% de la dosis administrada se encuentra en la orina después de 6 a 8 horas.

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal, pacientes de edad avanzada o población pediátrica.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se observaron efectos preclínicos sólo en exposiciones significativamente superiores a la máxima exposición humana, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

La administración crónica de 12 mg/kg diarios en ratones durante 1 año no ha producido ningún efecto tóxico. La administración intraperitoneal crónica de 4 mg de metoxaleno en combinación con luz UV (320 a 400 nm) ha provocado reacciones tóxicas de la piel y el hígado. Se han observado efectos oculotóxicos para metoxaleno en combinación con luz UVA.

El potencial de fototoxicidad ha sido ampliamente estudiado en modelos animales. Se han identificado manifestaciones de reacciones fototóxicas en la piel y el ojo después de la dosificación oral y en el hígado después de la dosificación intraperitoneal. Estudios en seres humanos han demostrado que es improbable que las respuestas fototóxicas se produzcan a menos que la exposición sistémica sea de al menos 30 ng / ml.

Las dosis diarias comprendidas entre 15 y 150 mg/kg dieron como resultado un deterioro en la reproducción, dosis dependiente, en ratas. El crecimiento fetal, la viabilidad y el desarrollo morfológico se vieron afectados negativamente.

Estudios experimentales han indicado que metoxaleno puede aumentar la susceptibilidad a la carcinogénesis de la piel como resultado de la exposición a la luz UV. Se ha informado de que metoxaleno ha inducido un aumento de los tumores renales, subcutáneos y pulmonares en ratas macho después de la administración oral a dosis de 37,5 y 75 mg/kg/día durante un máximo de dos años.



Se ha demostrado que metoxaleno no fotoactivo induce mutaciones genéticas en bacterias, así como aberraciones cromosómicas e intercambios de cromátidas hermanas en células de mamíferos.

Basándose en su mecanismo de acción, la posibilidad de efectos teratogénicos o embriotóxicos no puede descartarse para metoxaleno.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio.

Etanol al 96%.

Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

Metoxaleno puede adsorberse en PVC y otros materiales sintéticos.

Una vez que la solución de Metoxaleno G. L. Pharma se introduce en una jeringa de plástico, se debe inyectar inmediatamente en la bolsa de fotoactivación.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos ni con soluciones para perfusión.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio ámbar (tipo I) conteniendo 5 ml.

Tamaño de los envases: envases de 5, 25, 50 y multienvase con 5 envases de 25 ampollas cada uno.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Metoxaleno G. L. Pharma no debe ser diluido.

El contenido de la ampolla no debe inyectarse directamente en los pacientes.

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**

G.L. Pharma GmbH,  
Schlossplatz 1, 8502 Lannach  
Austria

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Enero 2019

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2017

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