

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ILOMEDIN 50 microgramos / 0,5 ml, concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

0,5 ml de solución acuosa contienen 67 microgramos de iloprost trometamol (equivalente a 50 microgramos de iloprost).

Este medicamento contiene 0,8% de etanol/ampolla.

Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión: transparente, libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la tromboangeitis obliterante avanzada (enfermedad de Buerger) con isquemia grave de las extremidades en los casos en que no está indicada la revascularización.

Tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) grave, particularmente en aquellos casos con riesgo de amputación y en los que la cirugía o la angioplastia no es posible.

Tratamiento de los pacientes con fenómeno de Raynaud grave e invalidante que no responden a otras medidas terapéuticas.

4.2. Posología y forma de administración

Ilomedin sólo debe emplearse en hospitales y centros sanitarios debidamente equipados y bajo vigilancia estricta.

En las mujeres se debe descartar la existencia de un embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Ilomedin se administra, después de diluirlo tal y como se describe en el epígrafe 6.6. “Instrucciones de uso y manipulación”, como una infusión intravenosa diariamente durante 6 horas, a través de una vena periférica o un catéter venoso central. La dosis se ajusta en función de la tolerancia individual dentro del intervalo de 0,5 - 2,0 ng de iloprost/kg de peso corporal/min.

La solución para perfusión debe ser preparada diariamente para asegurar la esterilidad.

El contenido de la ampolla y del diluyente deben mezclarse completamente.

Se deben medir la presión arterial y la frecuencia cardiaca al comienzo de la perfusión y después con cada incremento de la dosis.

Durante los primeros 2 - 3 días se establece la dosis que tolera el paciente. A tal efecto, el tratamiento debe iniciarse a una velocidad de perfusión de a 0,5 ng/kg/min durante 30 minutos. A continuación la dosis debe ser aumentada en 0,5 ng/kg/min a intervalos de cada 30 minutos aproximadamente, hasta alcanzar los 2,0 ng/kg/min. La velocidad de perfusión exacta debe ser calculada en base al peso corporal de modo que esté dentro del intervalo 0,5 – 2,0 ng/kg/min (para uso mediante una bomba de infusión o un inyector véanse las tablas de a continuación).

Si aparecieran efectos secundarios tales como cefalea y náuseas, o un descenso indeseado de la presión arterial, se reducirá la velocidad de perfusión hasta establecer la dosis tolerada. Si los efectos adversos son graves, debe interrumpirse la infusión. Posteriormente se debe continuar el tratamiento (generalmente durante 4 semanas) con la dosis tolerada establecida durante los primeros 2 - 3 días.

Dependiendo de la técnica de perfusión hay dos diluciones diferentes de una ampolla. Una de estas dos diluciones es 10 veces menos concentrada que la otra (0,2 µg/ml versus 2 µg/ml) y solo puede ser administrada con una bomba de infusión (p.ej., Infusomat®). Por el contrario, la solución más concentrada se administra mediante un inyector (p.ej., Perfusor®), véase el epígrafe 6.6 “Instrucciones de uso y manipulación”.

Velocidades de perfusión (ml/h) para dosis diferentes para la administración mediante bomba de infusión

En general, la solución lista para usar mediante infusión se administra intravenosamente mediante una bomba de infusión (p.ej., Infusomat®), véase el epígrafe 6.6 “Instrucciones de uso y manipulación”.

En el caso de que se deba administrar una concentración de Ilomedin de 0,2 µg/ml, la velocidad de perfusión requerida debe ser establecida según el esquema descrito previamente para lograr una dosis dentro del intervalo 0,5 – 2,0 ng/kg/min.

La siguiente tabla puede ser utilizada para calcular la velocidad de perfusión correspondiente al peso del paciente y a la dosis a profundir. Interpolarse y emparejar el peso corporal del paciente con la dosis deseada en ng/kg/min, para establecer la velocidad de perfusión.

Peso corporal (kg)	Dosis (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
Velocidad de infusión (ml/h)				
40	6,0	12	18,0	24
50	7,5	15	22,5	30
60	9,0	18	27,0	36
70	10,5	21	31,5	42
80	12,0	24	36,0	48
90	13,5	27	40,5	54
100	15,0	30	45,0	60
110	16,5	33	49,5	66

Velocidades de perfusión (ml/h) para dosis diferentes para la administración mediante inyector

También puede utilizarse un inyector con una jeringuilla de 50 ml (p.ej., Perfusor[®]), véase el epígrafe 6.6 “Instrucciones de uso y manipulación”.

En el caso de que se deba administrar una concentración de Ilomedin de 2 µg/ml, la velocidad de perfusión requerida debe ser determinada según el esquema descrito previamente para lograr una dosis dentro del intervalo 0,5 – 2,0 ng/kg/min.

La siguiente tabla puede ser utilizada para calcular la velocidad de perfusión correspondiente al peso del paciente y a la dosis a profundir. Interpolarse y emparejar el peso corporal del paciente con la dosis deseada en ng/kg/min, para establecer la velocidad de perfusión.

Peso corporal (kg)	Dosis (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Velocidad de infusión (ml/h)			
40	0,60	1,2	1,80	2,4
50	0,75	1,5	2,25	3,0
60	0,90	1,8	2,70	3,6
70	1,05	2,1	3,15	4,2
80	1,20	2,4	3,60	4,8
90	1,35	2,7	4,05	5,4
100	1,50	3,0	4,50	6,0
110	1,65	3,3	4,95	6,6

La duración del tratamiento es de hasta 4 semanas. En el caso de fenómeno de Raynaud a menudo son suficientes periodos de tratamiento más cortos (3 a 5 días) para lograr una mejora de varias semanas.

No se recomienda realizar una infusión continua durante varios días, dada la posibilidad de que aparezca taquifilaxia sobre los efectos plaquetarios o de que se produzca un efecto de rebote con hiperagregabilidad plaquetaria al final del tratamiento, aunque no se han comunicado complicaciones clínicas asociadas a estos fenómenos.

- Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Se debe tener en cuenta que, en los pacientes con insuficiencia renal que precisen diálisis y en los que presenten cirrosis hepática la eliminación de iloprost disminuye. En estos pacientes es necesario reducir la dosis (p. ej., a la mitad de la dosis recomendada).

4.3. Contraindicaciones

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

Embarazo.

Lactancia.

Situaciones en las que los efectos de Ilomedin sobre las plaquetas puedan aumentar el riesgo de hemorragia (p. ej., úlceras pépticas activas, traumatismos, hemorragia intracraneal).

Cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca congestiva aguda o crónica (clases II-IV de la NYHA); arritmias graves; Sospecha de congestión pulmonar.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

No se debe retrasar la intervención quirúrgica en los pacientes que precisen una amputación urgente (p. ej., en caso de gangrena infectada).

Debe advertirse encarecidamente a los pacientes de la necesidad de dejar de fumar.

La eliminación de iloprost está disminuida en los pacientes con disfunción hepática y en los pacientes con fallo renal que requieren diálisis (véase el epígrafe 4.2 “Posología y forma de administración”).

En los pacientes con una presión arterial baja debe tenerse un cuidado especial para evitar que se produzca una hipotensión aún mayor y los pacientes con una cardiopatía significativa deben ser vigilados estrechamente.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de la aparición de hipotensión ortostática en los pacientes que pasan de una posición de decúbito a una posición de bipedestación después de finalizada la infusión.

En los pacientes con un accidente cerebrovascular (p. ej., ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular agudo) ocurrido dentro de los últimos 3 meses se debe hacer una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio (véase el epígrafe 4.3.”Contraindicaciones”).

Precauciones especiales

Actualmente solo hay disponibles informes esporádicos de uso en niños y adolescentes.

La perfusión paravascular de la solución no diluida de Ilomedin puede provocar alteraciones locales en el lugar de inyección.

La ingestión oral y el contacto con las membranas mucosas deben ser evitados. Al contacto con la piel, iloprost puede provocar un eritema de larga duración no doloroso. Por tanto, deben tomarse las precauciones adecuadas para evitar el contacto de iloprost con la piel. De producirse, la zona afectada debe lavarse inmediatamente con abundante agua o suero fisiológico.

Este medicamento contiene 0,8% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 4 mg/ampolla.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Iloprost puede aumentar la actividad antihipertensiva de los beta-bloqueantes, vasodilatadores, antagonistas del calcio y de los inhibidores de la ECA (IECAs). Si aparece una hipotensión importante, puede corregirse disminuyendo la dosis de iloprost.

Dado que el iloprost inhibe la función plaquetaria, su uso con anticoagulantes (tales como heparina o anticoagulantes cumarínicos), u otros inhibidores de la función plaquetaria (tales como ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la fosfodiesterasa y vasodilatadores de nitrato) puede aumentar el riesgo de hemorragia.

La premedicación oral con ácido acetilsalicílico a dosis de hasta 300 mg por día durante un periodo de 8 días no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de iloprost. Los resultados de un estudio en humanos mostraron que iloprost no afecta la farmacocinética de dosis múltiples orales de digoxina en los pacientes y que iloprost no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de la coadministración de t-PA. Aunque no se han realizado estudios clínicos, estudios “in vitro” en los cuales se ha investigado el potencial inhibidor de iloprost sobre la actividad enzimática del citocromo P-450 revelaron que no es de esperar una inhibición relevante del metabolismo de los fármacos por esta vía enzimática por iloprost.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Ilomedin no debe ser administrado durante el embarazo o la lactancia (véase el epígrafe 4.3 “Contraindicaciones”).

- Embarazo

No hay datos suficientes acerca de la utilización de iloprost en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos han mostrado evidencia de fetotoxicidad en ratas, pero no en conejos ni en monos (véase el epígrafe 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Como se desconoce el riesgo potencial de la utilización terapéutica de iloprost durante el embarazo, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

- Lactancia

Se desconoce si iloprost puede pasar a la leche materna humana. Dado que cantidades extremadamente bajas de iloprost pasan a leche materna en las ratas, iloprost no debe ser administrado en mujeres que estén en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

El perfil de seguridad global de Ilomedin se basa en los datos de seguimiento post-comercialización y en los datos de ensayos clínicos agrupados. Las incidencias se calcularon de la base de datos acumulados de 3325 pacientes que habían recibido iloprost, en ensayos clínicos controlados o no controlados o bien en un programa de uso compasivo, por lo general en pacientes de edad avanzada y multimórbidos con enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) en estadios avanzados III y IV y en pacientes con tromboangitis ocluyente (TAO); para más información, ver la tabla 1.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente ($\geq 10\%$) en pacientes que recibieron iloprost en ensayos clínicos incluyeron cefalea, rubefacción, náusea, vómitos e hiperhidrosis. Estas reacciones se espera que ocurran al comienzo de tratamiento mientras se ajusta la dosis para identificar la dosis mejor tolerada por cada paciente. Sin embargo, todos estos efectos adversos suelen desaparecer rápidamente con la reducción de la dosis.

En general, las reacciones adversas más graves en pacientes tratados con iloprost son accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca, convulsiones, hipotensión, taquicardia, asma, angina de pecho, disnea y edema pulmonar.

Otro grupo de reacciones adversas se relaciona con las reacciones locales en el lugar de infusión. Por ejemplo, pueden aparecer enrojecimiento y dolor en el lugar de perfusión o vasodilatación cutánea que puede originar un eritema lineal sobre la vena de perfusión.

Las reacciones adversas observadas con Ilomedin se enumeran en la tabla adjunta. Se clasifican de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas versión MedDRA 14.1. Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se clasifican según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con el siguiente criterio: 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 $< 1/1.000$.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante el seguimiento post-comercialización en pacientes tratados con Ilomedin

Clasificación por sistema corporal (MedDRA *)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito.		
Trastornos psiquiátricos		Apatía Confusión.	Ansiedad. Depresión. Alucinaciones.	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos. Vértigo. Parestesias/ Sensación pulsátil. Hiperestesia. Sensación de que-mazón. Inquietud. Agitación.	Convulsiones.* Síncope. Temblor Migraña.	

Clasificación por sistema corporal (MedDRA *)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
		Sedación. Somnolencia.		
Trastornos oculares			Visión borrosa. Irritación ocular. Dolor ocular.	
Trastornos del oído y del laberinto				Trastorno vestibular.
Trastornos cardiacos		Taquicardia.* Bradicardia. Angina de pecho.*	Infarto de miocardio.* Insuficiencia cardíaca.* Arritmias / Extrasístoles.	
Trastornos vasculares	Rubefacción.	Hipotensión.* Aumento de la presión arterial.	Accidente cerebrovascular*/Isquemia cerebral. Embolia pulmonar.* Trombosis venosa profunda.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea.*	Asma.* Edema pulmonar.*	Tos.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas. Vómitos.	Diarrea. Molestias abdominales / Dolor abdominal.	Diarrea hemorrágica. Sangrado rectal. Dispepsia. Tenosmo rectal. Estreñimiento. Eructos. Disfagia. Sequedad de boca. Disgeusia.	Proctitis.
Trastornos hepatobiliares			Ictericia.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis		Prurito.	
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor mandibular. Trismo. Mialgia. Artralgia.	Tetania. Espasmos musculares. Hipertonía.	
Trastornos			Dolor renal.	

Clasificación por sistema corporal (MedDRA *)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
renales y urinarios			Tenesmo vesical. Alteraciones urinarias. Disuria. Trastornos del tracto urinario.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor. Pirexia / Aumento de la temperatura corporal. Sensación de calor. Astenia. Malestar general. Escalofríos. Fatiga/Cansancio . Sed. Eritema, dolor y flebitis en el lugar de perfusión.		

*** Se han notificado casos mortales o que han puesto en peligro la vida.**

Iloprost puede provocar angina de pecho, especialmente en pacientes con insuficiencia coronaria.

El riesgo de sangrado aumenta en pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina o anticoagulantes cumarínicos.

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 de sobredosis

Reacción hipotensiva así como cefalea, rubefacción, náuseas, vómitos y diarrea. También es posible un aumento de la presión arterial, bradicardia o taquicardia y dolor en las extremidades o la espalda.

Tratamiento de la sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico.

Se recomienda la interrupción de la administración de iloprost, monitorización y medidas sintomáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina. Código ATC: B01 AC.

El iloprost es un análogo de la prostaciclina. Se han observado los siguientes efectos farmacológicos:

Inhibición de la agregación, adherencia y degranulación plaquetarias, dilatación de las arteriolas y vénulas, aumento de la densidad capilar y disminución de la permeabilidad vascular aumentada en la microcirculación; activación de la fibrinólisis, inhibición de la adherencia y migración de los leucocitos tras una lesión endotelial y disminución de la liberación de radicales libres de oxígeno.

Se desconoce el mecanismo de acción exacto.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

- Distribución

El fármaco alcanza el equilibrio en el plasma ya a los 10 - 20 minutos del inicio de la infusión intravenosa. Las concentraciones en plasma en equilibrio guardan una relación lineal con la velocidad de perfusión. Con una velocidad de infusión de 3 ng/kg/min se obtienen concentraciones plasmáticas de aproximadamente 135 ± 24 pg/ml. La concentración plasmática de iloprost disminuye muy rápidamente tras finalizar la infusión debido a su alta tasa de metabolismo. El aclaramiento metabólico de la sustancia desde el plasma es de aproximadamente 20 ± 5 ml/kg/min. La semivida de la fase terminal de disponibilidad plasmática es de 0,5 horas, por lo que la concentración disminuye hasta menos del 10 % de la concentración de equilibrio a las dos horas después del final de la infusión.

Es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas a nivel de la unión a las proteínas plasmáticas, dado que la mayor parte del iloprost se une a la albúmina plasmática (unión a proteínas: 60 %) y sólo se alcanzan concentraciones muy bajas de iloprost libre. También es muy improbable que el tratamiento con iloprost modifique la biotransformación de otros fármacos debido a las vías metabólicas implicadas y a que la dosis absoluta es baja.

- Metabolismo y eliminación

El iloprost se metaboliza principalmente mediante la beta-oxidación de la cadena lateral carboxílica. No se elimina ninguna fracción de la sustancia sin modificar. El metabolito principal es el tetranor-iloprost, presente en la orina en forma libre y conjugada como 4 diastereoisómeros. El tetranor-iloprost carece de actividad farmacológica. El 80 % de los metabolitos del iloprost se excretan por vía renal y el 20 % con la bilis. Los metabolitos se eliminan del plasma y por la orina en 2 fases, para las que se han calculado unas semividas de aproximadamente 2 y 5 horas (plasma) y de 2 y 18 horas (orina).

- Poblaciones especiales de pacientes

Las características farmacocinéticas de iloprost son independientes de la edad o el sexo de los pacientes. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis hepática y en los que presentan insuficiencia renal crónica que requiere diálisis, el aclaramiento de iloprost es 2 – 4 veces menor.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico. Los efectos preclínicos fueron observados solamente con exposiciones que excedían suficientemente la exposición máxima en humanos indicando una escasa relevancia en el uso clínico.

- Toxicidad sistémica

A la vista de los estudios realizados en animales, el riesgo de toxicidad aguda en los seres humanos parece ser bajo si se tiene en cuenta la dosis total absoluta que se administra a los pacientes durante el tratamiento y la cantidad máxima de sustancia que contiene cada ampolla, en especial si se considera que la preparación se administra sólo en el medio clínico.

En los estudios sobre toxicidad sistémica en los que se administró una infusión i.v. repetida (continua), se produjo un ligero descenso de la presión arterial a dosis superiores a 14 ng/min y sólo aparecieron efectos secundarios graves (hipotensión, alteración de la función respiratoria) después de la administración de dosis muy elevadas (dos órdenes de magnitud por encima de la dosis terapéutica) en comparación con la dosis terapéutica.

- Potencial genotóxico, carcinogenicidad

Los estudios realizados in vitro e in vivo sobre los efectos genotóxicos no han aportado ninguna evidencia de un potencial mutagénico.

En estudios sobre carcinogenicidad realizados en ratas y ratones no se ha observado potencial carcinogénico alguno para el iloprost.

- Toxicología reproductiva

En los estudios de toxicidad embrionaria y fetal en ratas, la administración intravenosa continua de iloprost causó anomalías aisladas en las falanges de las extremidades delanteras en algunas crías, de forma independiente de la dosis.

Estas alteraciones no se consideran efectos teratogénicos verdaderos, sino que más probablemente se relacionen con un retraso del crecimiento inducido por iloprost durante la organogénesis tardía debido a alteraciones hemodinámicas en la unidad fetoplacentaria. Se puede aceptar que este retraso del crecimiento es fácilmente reversible durante el desarrollo postnatal. En estudios comparables de embriotoxicidad realizados en conejos y monos no se observaron estas anomalías digitales ni otras anomalías estructurales macroscópicas, incluso tras la administración de dosis considerablemente mayores que excedían varias veces la dosis en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Trometamol.

Etanol al 96 % (v/v).

Cloruro de sodio.

Ácido clorhídrico 1 N.

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No hay datos disponibles a excepción de los medicamentos descritos en el epígrafe 6.6 “Instrucciones de uso y manipulación”, por tanto este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los mencionados en dicho epígrafe 6.6 “Instrucciones de uso y manipulación”.

6.3. Periodo de validez

4 años en el material de acondicionamiento dispuesto para la venta.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- 1 ampolla transparente de vidrio tipo I que contiene 0,5 ml de concentrado para solución para perfusión.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ilomedin sólo debe utilizarse después de su dilución. Debido a la posibilidad de que aparezcan interacciones, no debe añadirse ninguna otra sustancia a la solución para perfusión lista para usar.

La solución para perfusión lista para usar debe ser preparada cada día antes de su administración para garantizar su esterilidad.

- Instrucciones para la dilución.

El contenido de la ampolla y el del diluyente deben mezclarse completamente.

Dilución de Ilomedin para su utilización mediante una bomba de infusión

Para este propósito, el contenido de una ampolla de 0,5 ml de Ilomedin (es decir 50 µg) se diluye con 250 ml de suero salino fisiológico estéril o suero glucosado al 5%.

Dilución de Ilomedin para su utilización mediante un inyector

En este caso, el contenido de una ampolla de 0,5 ml de Ilomedin (es decir 50 µg) se diluye con 25 ml de suero salino fisiológico estéril o suero glucosado al 5%.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí, Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 61596

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

23/01/1998

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2014