

## **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WELBAN 0,05 mg/ml solución para perfusión EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución para perfusión contiene 0,056 mg/ml de tirofiban hidrocloreto monohidrato que equivalen a 0,05 mg/ml de tirofiban.

Este medicamento contiene 31 mmol (o 715 mg) de sodio por bolsa (de 250 ml). Es preciso tener en cuenta este dato con los pacientes que siguen una dieta sin sodio controlada.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente e incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

WELBAN está indicado en la prevención del infarto de miocardio precoz en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q cuyo último episodio de dolor torácico se ha producido en las últimas 12 horas y que presentan cambios en el ECG y/o aumento de las enzimas cardíacas.

Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con WELBAN son los que presentan riesgo elevado de desarrollar un infarto de miocardio en los 3-4 días siguientes al inicio de los síntomas de angina aguda, incluidos, por ejemplo, los que tienen probabilidades de ser sometidos a una ACTP precoz (Véase también 4.2. Posología y forma de administración y 5.1. Propiedades farmacodinámicas).

WELBAN está destinado a ser utilizado con ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada.

### 4.2 Posología y forma de administración

Este producto es únicamente para uso hospitalario por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de síndromes coronarios agudos.

En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tratados mediante una estrategia invasiva precoz y en quienes no se planea realizar una angiografía durante al menos 4 horas y hasta 48 horas después de realizado el diagnóstico, Tirofiban se administra por vía intravenosa a una velocidad inicial de perfusión de 0,4 microgramos/kg/min durante 30 minutos. Al terminar la perfusión inicial, Tirofiban debe continuarse a una velocidad de perfusión de mantenimiento de 0,1 microgramos/kg/min. Tirofiban debe administrarse con heparina no fraccionada (generalmente en bolus intravenoso de 5.000 unidades (U) simultáneamente al inicio del tratamiento con tirofiban, seguida de alrededor de 1.000U/h, con ajuste en función del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPPA), que debe ser alrededor del doble del valor normal), AAS y **antiplaquetarios orales** (Véase 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudio PRISM-PLUS) a menos que esté contraindicado.

En pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), el tratamiento con tirofiban mostró eficacia clínica utilizando una dosis inicial en bolo de 25 microgramos/kg, administrado durante un período de 3 minutos y seguido por una perfusión continua de 0,15 microgramos/kg/min durante 18 a 24 horas, y hasta un máximo de 48 horas. Tirofiban debe administrarse con heparina no fraccionada y un antiplaquetario oral (Véase 5.1 "Propiedades Farmacodinámicas", estudio ADVANCE, estudio EVEREST) a menos que esté contraindicado.

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos (Véase también 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### *Pacientes con insuficiencia renal grave*

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), hay que reducir la dosis de WELBAN en un 50 % (Véase también 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, y 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

#### *Población pediátrica*

Se proporciona la siguiente tabla como guía para el ajuste de la dosis en función del peso.

Peso del paciente (kg)	0,4 microgramos/kg/min Esquema de dosis de carga Mayoría de los pacientes		0,4 microgramos/kg/min Esquema de dosis de carga Insuficiencia renal grave		25 microgramos/kg Esquema de dosis en bolo Mayoría de los pacientes	
	Velocidad de perfusión de la carga de 30 minutos (ml/h)	Velocidad de perfusión de mantenimiento (ml/h)	Velocidad de perfusión de la carga de 30 minutos (ml/h)	Velocidad de perfusión de mantenimiento (ml/h)	Bolo (ml)	Velocidad de perfusión de mantenimiento (ml/h)
30-37	16	4	8	2	17	6
38-45	20	5	10	3	21	7
46-54	24	6	12	3	25	9
55-62	28	7	14	4	29	11
63-70	32	8	16	4	33	12
71-79	36	9	18	5	38	14
80-87	40	10	20	5	42	15
88-95	44	11	22	6	46	16
96-104	48	12	24	6	50	18
105-112	52	13	26	7	54	20
113-120	56	14	28	7	58	21
121-128	60	15	30	8	62	22
129-137	64	16	32	8	67	24
138-145	68	17	34	9	71	25
146-153	72	18	36	9	75	27

#### ***Pauta posológica en bolo intravenoso de 25 µg/kg***

##### ***Insuficiencia renal grave***

<i>Bolo</i>	<i>Velocidad de perfusión de mantenimiento</i>
-------------	--

(ml)	(ml/h)
8	3
10	4
13	5
15	5
17	6
19	7
21	8
23	8
25	9
27	10
29	10
31	11
33	12
35	13
37	13

#### *Comienzo y duración del tratamiento con WELBAN*

En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) tratados mediante una estrategia invasiva precoz y en quienes no se planea realizar una angiografía durante al menos 4 horas y hasta 48 horas después del diagnóstico, se debe administrar una dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min de tirofiban después de realizar el diagnóstico. La duración recomendada debe ser de al menos 48 horas. Puede continuarse la perfusión de WELBAN y de heparina no fraccionada durante la angiografía coronaria, y debe mantenerse al menos durante 12 horas, y no más de 24 horas, después de la angioplastia/aterectomía. Una vez que el paciente esté clínicamente estable y el médico a cargo no tenga programado ningún procedimiento de intervención coronaria, debe suspenderse la perfusión. La duración completa del tratamiento no debe exceder de 108 horas.

Si el paciente con diagnóstico de SCASEST es tratado mediante una estrategia invasiva y se le practica una angiografía durante las 4 horas posteriores al diagnóstico, debe iniciarse el esquema de tratamiento en bolo al inicio de la ICP (intervención percutánea invasiva), y la perfusión deberá continuar durante 18 a 24 y hasta 48 horas.

#### *Tratamiento concomitante (heparina no fraccionada y AAS)*

El tratamiento con heparina no fraccionada se inicia con un bolo intravenoso de 5.000 U, y continua con una perfusión de mantenimiento de 1.000 U/h. La dosis de heparina se titula para mantener un TTPA de alrededor del doble del valor normal.

A menos que esté contraindicado, todos los pacientes deben recibir antiplaquetarios por vía oral antes de comenzar el tratamiento con WELBAN (Véase 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudio PRISM-PLUS). Esta medicación debe continuarse al menos mientras dure la perfusión de WELBAN.

Si fuera preciso realizar una angioplastia (ACTP), debe interrumpirse la administración de heparina después de ella, y deben retirarse las cánulas una vez que la coagulación se haya normalizado, p. ej., cuando el tiempo de coagulación activada (TCA) sea menor de 180 segundos (generalmente 2-6 horas después de interrumpir el tratamiento con heparina).

#### **Instrucciones de uso**

No extraer la solución directamente del recipiente con una jeringa.

Para abrir: Rasgar la bolsa laminada externa o la cubierta de plástico antipolvo de la parte inferior en la hendidura y extraer el recipiente IntraVia\*\*. Puede observarse cierta opacidad del plástico a causa de la absorción de humedad durante el proceso de esterilización. Esto es normal, y no influye en la calidad ni en la seguridad de la solución. La opacidad disminuirá gradualmente. Comprobar si existen microfugas comprimiendo firmemente la bolsa interior. Si se aprecian fugas, desechar la solución, ya que puede estar alterada la esterilidad.

No utilizar a menos que la solución esté transparente y el cierre intacto.

No añadir medicación suplementaria ni extraer directamente la solución de la bolsa con una jeringa.

**PRECAUCIÓN:** No utilizar recipientes de plástico en conexiones en serie, ya que puede causarse una embolia aérea a causa de la extracción de aire residual del recipiente primario antes de que se complete la administración del líquido del recipiente secundario.

Preparación para la administración

1. Colgar el recipiente en el soporte.
2. Retirar el protector de plástico de la vía de salida en la parte inferior del recipiente.
3. Acoplar el equipo de administración. Consultar las instrucciones completas que acompañan al equipo.

**Usar de acuerdo con la tabla de dosificación anterior.**

Siempre que la solución y el envase lo permitan, los fármacos parenterales deben inspeccionarse para identificar la presencia de partículas visibles o de coloración antes de su uso.

WELBAN sólo debe administrarse por vía intravenosa y puede administrarse con heparina no fraccionada a través del mismo tubo de perfusión.

Se recomienda administrar WELBAN con un equipo de perfusión calibrado utilizando material estéril.

Debe tenerse cuidado de no prolongar la perfusión de la dosis inicial y de evitar errores de cálculo de las velocidades de perfusión para la dosis de mantenimiento basándose en el peso del paciente.

### **4.3 Contraindicaciones**

WELBAN está contraindicado en pacientes que sean hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes del preparado, o que hayan desarrollado trombocitopenia durante la administración anterior de antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa.

Dado que la inhibición de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de hemorragia, WELBAN está contraindicado en los pacientes con:

- Antecedente de ictus en los 30 días previos o cualquier antecedente de ictus hemorrágico.
- Enfermedad intracraneal conocida (p. ej., neoplasias, malformaciones arteriovenosas, aneurismas).
- Hemorragia activa o reciente (dentro de los 30 días previos al tratamiento) clínicamente relevante (p. ej., hemorragia gastrointestinal).
- Hipertensión maligna.
- Traumatismo importante o intervención de cirugía mayor en las últimas seis semanas.
- Trombocitopenia (recuento plaquetario  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) o alteraciones de la función plaquetaria.
- Alteraciones de la coagulación (p. ej., tiempo de protrombina  $> 1,3$  veces de lo normal, o CIN (Cociente Internacional Normalizado)  $> 1,5$ ).
- Insuficiencia hepática grave.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se recomienda la administración de WELBAN solo sin heparina no fraccionada.

Hay limitada experiencia sobre la administración concomitante de WELBAN con enoxaparina (véase también 5.1 Propiedades farmacodinámicas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). La administración concomitante de WELBAN con enoxaparina se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos hemorrágicos cutáneos y bucales, pero no de hemorragias TIMI, cuando se compara con la administración concomitante de WELBAN y heparina no fraccionada. No se puede excluir un elevado riesgo de acontecimientos hemorrágicos graves asociado con la administración concomitante de WELBAN y enoxaparina, especialmente en pacientes a los que se administró heparina no fraccionada adicional junto a arteriografía y/o intervenciones coronarias percutáneas. No se ha establecido la eficacia de WELBAN en combinación con enoxaparina. No se ha investigado la seguridad y eficacia de WELBAN con otras heparinas de bajo peso molecular.

No existe experiencia suficiente con el uso del tirofibrán hidrocloreuro en las enfermedades y procesos siguientes, pero se sospecha un aumento del riesgo de hemorragia. Por consiguiente, no se recomienda el tirofibrán hidrocloreuro en caso de:

- Reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada, biopsia de órganos o litotricia en las 2 últimas semanas.
- Traumatismo grave o cirugía mayor > 6 semanas pero < 3 meses antes.
- Úlcera péptica activa en los 3 últimos meses.
- Hipertensión no controlada (> 180/110 mm Hg).
- Pericarditis aguda.
- Vasculitis activa o antecedentes de ella.
- Sospecha de disección aórtica.
- Retinopatía hemorrágica.
- Sangre oculta en heces o hematuria.
- Tratamiento trombolítico (Véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Utilización simultánea de fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia en grado importante (Véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

No existe experiencia terapéutica con tirofibrán hidrocloreuro en pacientes en los que está indicado tratamiento trombolítico (p. ej., infarto de miocardio transmural agudo con ondas Q patológicas nuevas o segmentos ST elevados o bloqueo de rama izquierda en el ECG). En consecuencia, no se recomienda el uso de tirofibrán hidrocloreuro en estas circunstancias.

La perfusión de WELBAN debe interrumpirse inmediatamente si surgen circunstancias que exijan un tratamiento trombolítico (incluida una oclusión aguda durante la ACTP), o si el paciente debe someterse a una operación de injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) urgente o precisa una bomba de balón intraaórtica.

#### *Población Pediátrica:*

No existe experiencia terapéutica con WELBAN en niños, por lo que no se recomienda su uso pediátrico.

Otras notas y medidas de precaución No existen datos suficientes respecto a la readministración de WELBAN. Durante el tratamiento con WELBAN, hay que vigilar cuidadosamente a los pacientes en busca de posibles hemorragias. Si fuera necesario tratar una hemorragia, debe considerarse la suspensión de WELBAN (Véase también 4.9 Sobredosis). En casos de hemorragia importante o incontrolable, debe suspenderse de inmediato la administración de tirofibrán hidrocloreuro.

WELBAN debe utilizarse con especial precaución en los procesos y grupos de pacientes siguientes:

- Hemorragias recientes clínicamente relevantes (menos de un año).
- Punción de un vaso no compresible en las 24 horas anteriores a la administración de WELBAN.
- Intervención epidural reciente (incluyendo punción lumbar y anestesia raquídea).
- Insuficiencia cardíaca aguda o crónica grave.
- Shock cardiogénico.
- Insuficiencia hepática leve o moderada.
- Recuento de plaquetas < 150.000/mm, antecedentes de coagulopatía o alteración de la función plaquetaria o trombocitopenia.

- Concentración de hemoglobina inferior a 11g/dl o hematocrito <34 %. Hay que tener una especial precaución durante la administración concomitante de ticlopidina, clopidrogel, adenosina, dipiridamol, sulfinpirazona y prostaciclina.

#### *Eficacia con relación a la dosis*

La administración de 10 microgramos/kg de tirofiban en forma de bolo falló en mostrar la no inferioridad con respecto a abciximab en criterios de valoración clínicamente relevantes a los 30 días (Véase también 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”).

#### *Pacientes ancianos, mujeres y pacientes de bajo peso corporal*

Los pacientes ancianos y las mujeres mostraron una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que los más jóvenes o los varones, respectivamente. Los pacientes con bajo peso corporal presentaron una mayor incidencia de hemorragia que los de mayor peso corporal. Por estas razones, WELBAN debe administrarse con precaución en estos pacientes, y hay que vigilar cuidadosamente el efecto de la heparina.

#### *Insuficiencia renal*

Hay pruebas procedentes de ensayos clínicos de que el riesgo de sangrado aumenta con el descenso del aclaramiento de creatinina, con la consiguiente reducción del aclaramiento plasmático de tirofiban. Por lo tanto, hay que controlar cuidadosamente la aparición de hemorragias en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) durante el tratamiento con WELBAN, así como el efecto de la heparina. En los casos de insuficiencia renal grave, debe reducirse la dosis de WELBAN (Véase 4.2 Posología y forma de administración).

#### *Vía en la arteria femoral*

Durante el tratamiento con WELBAN, hay un aumento significativo de las tasas de hemorragia, especialmente en la zona de la arteria femoral, donde se introduce la cánula del catéter. Hay que tener cuidado para asegurarse de que solamente se ha atravesado la pared anterior de la arteria femoral. Las cánulas arteriales pueden retirarse cuando la coagulación haya regresado a valores normales, p. ej., cuando el tiempo de coagulación activada (TCA) sea menor de 180 segundos (generalmente 2-6 horas después de interrumpir el tratamiento con heparina). Después de retirar la cánula introductora, es preciso garantizar una hemostasia cuidadosa bajo observación estrecha.

#### *Cuidados generales de enfermería*

Debe limitarse el número de punciones vasculares y de inyecciones intramusculares durante el tratamiento con WELBAN. Sólo debe establecerse un acceso intravenoso en zonas compresibles del cuerpo. Deben anotarse y vigilarse estrechamente todas las zonas de punción vascular. Es preciso considerar la idoneidad del uso de sondas urinarias, intubación nasotraqueal y sondas nasogástricas.

#### *Vigilancia de los valores de laboratorio*

Deben determinarse el recuento plaquetario y los niveles de hemoglobina y hematocrito antes del tratamiento con WELBAN, así como en las 2-6horas siguientes al inicio del tratamiento con él y al menos una vez al día después mientras dure dicho tratamiento (o más a menudo si hay signos de un descenso importante). En pacientes que han recibido previamente antagonistas del receptor GP IIb/IIIa (se puede producir reactividad cruzada), se debe monitorizar inmediatamente el recuento plaquetario, p. ej., dentro de la primera hora de administración después de la re-exposición (Véase también 4.8 Reacciones adversas). Si el recuento plaquetario cae por debajo de 90.000/mm, se realizarán más recuentos plaquetarios para excluir una pseudotrombocitopenia. Si se confirma una trombocitopenia, debe interrumpirse el tratamiento con WELBAN y heparina. Hay que vigilar a los pacientes por si aparecen hemorragias, y tratarlas en caso necesario (Véase también 4.9 Sobredosis).

Además, el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) debe ser determinado antes del tratamiento y los efectos anticoagulantes de la heparina deben ser cuidadosamente monitorizados mediante repetidas determinaciones y en consecuencia, la dosis debe ajustarse (Véase también 4.2 Posología y forma de administración). Potencialmente pueden producirse hemorragias que amenacen



la vida, especialmente cuando la heparina se administra con otros productos que afectan a la hemostasia, tales como los antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa.

Este medicamento contiene 31 mmol (o 715 mg) de sodio por bolsa (de 250 ml). Es preciso tener en cuenta este dato con los pacientes que siguen una dieta sin sodio controlada.

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

Interactive studies have only been performed in adults.

El uso de varios inhibidores de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de hemorragia, lo mismo que su combinación con heparina, warfarina y trombolíticos. Los parámetros clínicos y biológicos de la hemostasia deben vigilarse regularmente.

La administración concomitante de WELBAN y AAS (ácido acetilsalicílico o aspirina) aumenta la inhibición de la agregación plaquetaria en mayor grado que la aspirina sola, determinada por la prueba de agregación plaquetaria inducida por el adenosín difosfato (ADP) *ex vivo*. La administración concomitante de WELBAN y heparina no fraccionada aumenta la prolongación del tiempo de hemorragia en mayor medida que la heparina no fraccionada por sí sola.

El uso concomitante de WELBAN, heparina no fraccionada, AAS y clopidogrel, la incidencia de hemorragia fue comparable a la observada cuando se administraron heparina no fraccionada, AAS y clopidogrel conjuntamente (Véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo, y 4.8 Reacciones adversas).

WELBAN prolongó el tiempo de hemorragia, pero la administración conjunta de WELBAN y ticlopidina no afectó adicionalmente al tiempo de hemorragia.

El uso concomitante de warfarina con WELBAN más heparina se asoció a un aumento del riesgo de hemorragia.

No se recomienda WELBAN en el tratamiento trombolítico - concomitante o menos de 48 horas antes de la administración de tirofiban hidrocloreuro o el uso concomitante de fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia en grado importante (p. ej., anticoagulantes orales, otros inhibidores de la GP IIb/IIIa administrados por vía parenteral, soluciones de dextrano). No hay suficiente experiencia con el uso de tirofiban hidrocloreuro en estos trastornos; sin embargo, se sospecha un aumento del riesgo de hemorragia.

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

##### *Embarazo*

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al tirofiban hidrocloreuro. Los estudios en animales proporcionan una información limitada con respecto a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto y el desarrollo posnatal. WELBAN no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Lactancia

No se conoce si WELBAN se excreta en la leche materna, pero se sabe que se excreta en la leche de la rata. Debido a los posibles efectos adversos sobre el niño lactante, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

##### *Fertilidad*

La fertilidad y la capacidad reproductiva no se vieron afectadas en los estudios con ratas macho y hembra tratadas con dosis diferentes de tirofiban hidrocloreuro (ver sección 5.3).

Sin embargo, los estudios en animales son insuficientes para arrojar conclusiones con respecto a la toxicidad reproductiva en humanos.



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

No se dispone de datos sobre si WELBAN deteriora la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

#### 4.8 Reacciones adversas

En la tabla 1 se listan las reacciones adversas basadas en la experiencia obtenida de los estudios clínicos, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia obtenida en los estudios tras la comercialización. Las reacciones adversas se indican con encabezados de frecuencia por clases de órganos del sistema bajo las siguientes categorías: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1 000, <1/100); raras (>1/10 000, <1/1 000); muy raras (<1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dado que los acontecimientos en el período tras la comercialización proceden de notificaciones espontáneas de una población cuyo tamaño es incierto, no es posible determinar su frecuencia de aparición exacta. Por tanto, la frecuencia de aparición de estas reacciones se categoriza como no conocida.

Tabla 1: Reacciones adversas en los estudios clínicos y en la experiencia tras la comercialización

Clase de órgano del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Reducciones agudas y/o graves (<20 000/mm <sup>3</sup> ) del recuento de plaquetas
Trastornos del sistema inmunitario				Reacciones alérgicas graves, entre ellas reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			Hemorragia intracraneal, hematoma espinal subdural
Trastornos cardíacos				Hemopericardio
Trastornos vasculares	Hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis, epistaxis		Hemorragia pulmonar (alveolar)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Hemorragia bucal, hemorragia gingival	Hemorragia gastrointestinal, hematemesis	Hemorragia retroperitoneal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Equimosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre		
Lesiones traumáticas,	Hemorragia posoperatoria	Hemorragia en la zona de		

intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		punción del vaso		
Exploraciones complementarias	Sangre oculta en las heces o la orina	Reducción del hematocrito y de la hemoglobina, recuento de plaquetas < 90 000/mm <sup>3</sup>	Recuento de plaquetas < 50 000/mm <sup>3</sup>	

### Experiencia en estudios clínicos

#### *Sangrado*

El sangrado es el acontecimiento adverso más frecuente relacionado causalmente con WELBAN (utilizado conjuntamente con heparina no fraccionada, AAS y tratamiento antiplaquetario oral), generalmente de intensidad leve.

La administración de WELBAN con heparina no fraccionada y AAS se asoció con sangrado gastrointestinal, hemorroidal y postoperatorio, epistaxis, encías sangrantes o dermatorragia superficial, así como hemorragia por rebosamiento (hematoma) en las zonas de punción vascular (como en el caso de pruebas con catéter cardiaco), significativamente más a menudo que la administración de heparina no fraccionada y AAS solamente.

Con la perfusión de 0,4 microgramos/kg/min, la tasa de complicaciones hemorrágicas mayores es baja y no aumenta de modo significativo.

En el estudio PRISM-PLUS, la incidencia de hemorragia mayor según los criterios TIMI fue del 1,4% con tirofiban, en combinación con heparina y del 0,8% con heparina sola. La incidencia de hemorragia menor según los criterios TIMI fue del 10,5% para tirofiban en combinación con heparina y del 8,0% para la heparina sola. El porcentaje de pacientes que recibió una transfusión fue del 4,0% para tirofiban combinado con heparina y del 2,8% para la heparina sola.

Con la administración de un bolo de 25 microgramos/kg de tirofiban, los datos del estudio ADVANCE sugieren que el número de eventos de sangrado es bajo y no parece aumentar de manera significativa comparado con el placebo. No hubo casos de hemorragia mayor según los criterios TIMI, y no se requirieron transfusiones en ninguno de los grupos. Los casos de hemorragia menor (TIMI) con 25 microgramos/kg de tirofiban administrado en forma de bolo fue del 4%, comparado con 1% en el grupo placebo; p=0,19). No hubo casos de trombocitopenia grave y la tasa de trombocitopenia leve fue del 1% en el grupo que recibió 25 microgramos/kg de tirofiban en forma de bolo y del 1% en el grupo placebo.

Comparado con abciximab, varios estudios que incluyeron más de 1.200 pacientes mostraron incidencias de sangrado comparables, que oscilaron entre el 0% y el 0,5% con tirofiban frente al 0% al 3,2% con abciximab respecto de las hemorragias mayores según los criterios TIMI, y no hubo incidencia alguna de trombocitopenia.

#### *Reacciones adversas asociadas no hemorrágicas*

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia mayor del 1 %) asociadas con la administración concomitante de WELBAN y heparina, además del sangrado, fueron las náuseas (1,7 %), fiebre (1,5 %) y cefalea (1,1 %); la incidencia de estos tres acontecimientos en el grupo control fue del 1,4 %, 1,1 % y 1,2 %, respectivamente.

La incidencia de reacciones adversas no hemorrágicas fue mayor en las mujeres (en comparación con los varones) y los pacientes ancianos (en comparación con los pacientes más jóvenes). Sin embargo, las incidencias de reacciones adversas de tipo no hemorrágico en estos pacientes fueron comparables entre los grupos tratados con WELBAN más heparina y con heparina solamente.

#### *Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:*

Frecuentes: cefalea

### *Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: náuseas

### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Frecuentes: fiebre

Pruebas complementarias

Los cambios analíticos asociados más frecuentemente con WELBAN se relacionaron con el sangrado: disminución de la hemoglobina y hematocrito y una mayor ocurrencia de sangre oculta en orina y heces. Ocasionalmente, se observó una caída aguda del recuento de plaquetas o trombocitopenia durante el tratamiento con WELBAN. El porcentaje de pacientes en los cuales el recuento de plaquetas descendió por debajo de 90.000/mm fue del 1,5 %, mientras que el porcentaje de casos en los que el recuento de plaquetas cayó por debajo de 50.000/mm fue del 0,3 %. Estos descensos fueron reversibles al interrumpir el tratamiento con WELBAN. Se han observado descensos plaquetarios agudos y graves en pacientes sin historia previa de trombocitopenia después de la readministración de antagonistas del receptor GP IIb/IIIa.

### *La experiencia tras la comercialización*

Se han comunicado de modo poco frecuente las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia tras la comercialización; éstas proceden de informes espontáneos, por lo que las incidencias precisas no se pueden determinar:

### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Sangrado intracraneal, sangrado retroperitoneal, hemopericárdico, hemorragia pulmonar (alveolar) y hematoma epidural en la región medular. Raramente se han comunicado hemorragias fatales. Descensos agudos y/o graves (<20.000/mm) en el recuento plaquetario que pueden asociarse a escalofríos, fiebre en grado bajo o complicaciones hemorrágicas (Véase *Pruebas complementarias* arriba).

### *Trastornos del sistema inmunológico:*

Reacciones alérgicas graves (p. ej. broncoespasmo, urticaria) incluyendo reacciones anafilácticas. Los casos comunicados han ocurrido durante el tratamiento inicial (también en el primer día) y durante la readministración de tirofiban. Algunos casos se han asociado con severa trombocitopenia (recuentos plaquetarios < 10.000/mm).

## **4.9 Sobredosis**

Durante los ensayos clínicos se produjeron algunos casos de sobredosis inadvertida con tirofiban hidrocloreto, con dosis de hasta 50 microgramos/kg en un bolus de 3 minutos o de 1,2 microgramos/kg/min como perfusión inicial. También se ha producido sobredosis con dosis hasta 1,47 microgramos/kg/min como velocidad de perfusión de mantenimiento.

a) Síntomas de sobredosis El síntoma de sobredosis comunicado con mayor frecuencia fue el sangrado, generalmente de mucosas o localizado en la zona de punción arterial para cateterismos cardiacos, aunque también se comunicaron casos aislados de hemorragias intracraneales y sangrados retroperitoneales (Véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.1 Propiedades farmacocinéticas, Estudio PRISM-PLUS).

b) Medidas

La sobredosis con tirofiban hidrocloreto se debería tratar de acuerdo con la situación del paciente y la valoración del médico responsable. Si es preciso tratar la hemorragia, se debe interrumpir la perfusión de WELBAN. También se deben tomar en consideración las transfusiones de sangre y/o trombocitos. WELBAN se puede eliminar mediante hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria excl. heparina.

**Código ATC: B01A C17**

El tirofiban hidrocloreto es un antagonista no peptídico del receptor GP IIb/IIIa, un importante receptor de superficie plaquetario implicado en la agregación plaquetaria. Tirofiban hidrocloreto evita que el fibrinógeno se una a los receptores GP IIb/IIIa, bloqueando con ello la agregación plaquetaria.

El tirofiban hidrocloreto produce la inhibición de la función plaquetaria, lo cual se pone de manifiesto por su capacidad de inhibir *ex vivo* la agregación plaquetaria inducida por ADP y por un mayor tiempo de hemorragia (TH). La función plaquetaria regresa a sus valores basales en las 8 horas siguientes a la interrupción del tratamiento.

El grado de inhibición es paralelo a la concentración plasmática del tirofiban hidrocloreto.

La perfusión de 0,1 microgramos/kg de tirofiban durante 30 minutos en presencia de heparina no fraccionada y AAS produjo una inhibición mayor del 70% (mediana del 89%) de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ADP en el 93% de los pacientes y una prolongación del tiempo de hemorragia, que se multiplicó por un factor de 2,9, durante la perfusión. La inhibición se consiguió rápidamente con la perfusión de carga de 30 minutos, y se mantuvo durante todo el periodo de perfusión.

La administración de 25 microgramos/kg de tirofiban en forma de bolo (seguida por 18 a 24 horas de perfusión de mantenimiento con 0,15 microgramos/kg/min), en presencia de heparina no fraccionada y un tratamiento antiplaquetario por vía oral, produjo una inhibición media de la agregación plaquetaria máxima inducida por ADP, 15 a 60 minutos después de iniciado el tratamiento, del 92% al 95% según la medición realizada mediante la agregometría por transmisión de luz (ATL).

### **Estudio PRISM-PLUS**

El estudio doble ciego, multicéntrico, controlado PRISM PLUS comparó la eficacia del tirofiban y de la heparina no fraccionada (n=773) frente a la heparina no fraccionada (n=797) en pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q (IM sin onda Q), con dolor anginoso repetitivo prolongado o angina post-infarto, acompañado por nuevos cambios persistentes o transitorios del segmento ST-onda T o elevación de las enzimas cardíacas.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a:

- Tirofiban (perfusión de carga durante 30 minutos de 0,4 microgramos/kg/min seguida de una perfusión de mantenimiento de 0,10 microgramos/kg/min) y heparina (bolus de 5.000 U seguida de una perfusión de 1.000 U/h que se iba aumentando hasta mantener un tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) aproximadamente 2 veces el control),
- o a heparina sola

Todos los pacientes recibieron AAS a menos que estuviese contraindicado. El tratamiento con el fármaco en estudio comenzó dentro de las 12 horas siguientes al último episodio de angina, y los pacientes fueron tratados durante 48 horas, después de las cuales se realizó una angiografía y, si estaba indicado, una angioplastia / aterectomía, mientras se continuaba con el tratamiento con tirofiban hidrocloreto. El tiempo medio de perfusión de tirofiban hidrocloreto fue de 71,3 horas.

El criterio de valoración primario combinado del estudio fue la incidencia de isquemia refractaria, infarto de miocardio o muerte en los 7 días siguientes al comienzo del tratamiento con tirofiban hidrocloreto. A los 7 días, la reducción del riesgo relativo (RR) observada para el objetivo primario fue del 32% (12,9 % frente al 17,9 %) en el grupo tratado con tirofiban hidrocloreto considerando el objetivo combinado (p=0,004): esto representa unos 50 episodios evitados por 1.000 pacientes tratados. Después de 30 días, la reducción del RR para el objetivo combinado (muerte/infarto de miocardio/estados isquémicos refractarios/nuevo ingreso por angina inestable) fue del 22 % (18,5 % frente al 22,3 %; p=0,029). Después de 6 meses, el riesgo relativo del objetivo combinado (muerte/infarto de miocardio/estados isquémicos refractarios/nuevo ingreso por angina inestable) se redujo en un 19% (27,7 % frente al 32,1 %; p=0,024).

Con respecto al criterio de valoración combinado de muerte o infarto de miocardio, los resultados fueron los siguientes: a los 7 días, en el grupo de tirofiban hubo una reducción del RR del 43 % (4,9 % frente al 8,3 %; p=0,006); a los 30 días, la reducción del RR fue del 30 % (8,7 % frente al 11,9 %; p=0,027) y a los 6 meses la reducción del RR fue del 23 % (12,3 % frente al 15,3 %; p=0,063).

La reducción de la incidencia de infarto de miocardio en pacientes tratados con tirofibrán apareció al principio del tratamiento (en las primeras 48 horas) y esta reducción se mantuvo durante 6 meses. En el 30 % de los pacientes totales que fueron sometidos a angioplastia/aterectomía durante la hospitalización inicial, se encontró una reducción del RR del 46 % (8,8 % frente al 15,2 %) para el objetivo primario combinado a los 30 días, así como una reducción del RR del 43 % (5,9 % frente al 10,2 %) para el “infarto de miocardio o muerte”.

En base al estudio de seguridad, la administración concomitante de tirofibrán (dosis de carga con 0,4 microgramos/kg/min durante 30 minutos), seguida por una perfusión de mantenimiento con 0,1 microgramos/kg/min hasta por 108 horas con enoxaparina (n=315) se comparó con la administración concomitante de tirofibrán con heparina no fraccionada (n=210) en pacientes que presentaban angina inestable e IM sin onda Q. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la enoxaparina recibieron una inyección subcutánea de 1,0 miligramo/kg cada 12 horas durante un período de al menos 24 horas y una duración máxima de 96 horas. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la heparina no fraccionada recibieron un bolus intravenoso de 5.000 unidades de heparina no fraccionada seguida de una perfusión de mantenimiento de 1.000 unidades por hora durante al menos 24 horas y una duración máxima de 108 horas. El índice de hemorragia TIMI total fue de 3,5% para el grupo de tirofibrán/enoxaparina y de 4,8% para el grupo de tirofibrán/heparina no fraccionada. Aunque hubo una diferencia significativa en los índices de hemorragias cutáneas entre los dos grupos (29,2 % en el grupo de enoxaparina convertido en el grupo de heparina no fraccionada y 15,2% en el grupo de solo heparina no fraccionada), no hubo hemorragias TIMI importantes (Véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) en ambos grupos. No se ha establecido la eficacia de tirofibrán en combinación con enoxaparina.

El ensayo PRISM PLUS se efectuó en un momento en el que el tratamiento de referencia para los síndromes coronarios agudos era diferente del que se aplica en la actualidad en cuanto al uso de los antagonistas orales del receptor plaquetario de ADP (P2Y12) y el uso habitual de *stents* o endoprótesis vasculares coronarias.

### **Estudio ADVANCE**

El estudio ADVANCE fue diseñado para determinar la seguridad y la eficacia de 25 microgramos/kg de tirofibrán en forma de bolo, en comparación con placebo en pacientes sometidos a ICP programada o urgente que mostraban características de alto riesgo, incluyendo la presencia de al menos una estenosis coronaria de  $\geq 70$  % y diabetes, que necesitaban una intervención en múltiples segmentos coronarios, o con SCASEST. A todos los pacientes se les administró heparina no fraccionada, ácido acetil-salicílico (AAS) y una dosis de carga con una tienopiridina seguida por un tratamiento de mantenimiento. Un total de 202 pacientes se dividió de manera aleatoria en dos grupos para recibir ya sea tirofibrán (25 microgramos/kg en forma de bolus intravenoso durante 3 minutos seguido por una perfusión intravenosa continua de 0,15 microgramos/kg/minuto durante 24-48 horas), o placebo, administrado inmediatamente antes de la ICP.

El criterio principal de valoración combinado incluía muerte, infarto de miocardio (IM) no fatal, revascularización urgente del vaso tratado (uTVR) o tratamiento de rescate con un inhibidor de la GP IIb/IIIa dentro de un seguimiento medio de 180 días después del procedimiento inicial. Las variables de seguridad de sangrado mayor y menor se definieron de acuerdo con los criterios TIMI.

En la población por intención de tratar, la incidencia acumulada de la variable principal fue de un 35% y de un 20% en los grupos placebo y tirofibrán, respectivamente (cociente de riesgos [HR] 0,51 [intervalo de confianza (IC) al 95%, 0,29 a 0,88]; p=0,01). En comparación con el placebo, se registró una reducción significativa de la variable combinada de mortalidad, infarto de miocardio o revascularización urgente del vaso tratado en el grupo tirofibrán (3 % vs. 20%, HR, 0,57 IC 95%, 0,99–0,33]; p=0,048,

### **Estudio EVEREST**

El ensayo aleatorizado y abierto EVEREST comparó la administración precoz de una dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min iniciada en la unidad de cuidados coronarios con la administración de 25 microgramos/kg de tirofibrán en forma de bolus o 0,25 miligramos/kg de abciximab iniciada 10 minutos antes de la ICP. Todos los pacientes recibieron además, AAS y una tienopiridina. A los 93 pacientes ingresados con SCASEST se les practicó una angiografía y una ICP, según resultara adecuado, entre 24 y 48 horas después del ingreso.



Con respecto a los criterios de valoración primarios de nivel de perfusión tisular y liberación de troponina I, los resultados del estudio EVEREST mostraron tasas significativamente más bajas de pacientes con un grado de perfusión miocárdica (TMPG) de 0/1 post-ICP (6,2% frente a 20% y frente a 35,5%, respectivamente;  $p=0,015$ ), y mejoría de la puntuación en el índice MCE post-ICP ( $0,88 \pm 0,18$  frente  $0,77 \pm 0,32$  frente a  $0,71 \pm 0,30$ , respectivamente;  $p<0,05$ ).

La incidencia de elevación de la troponina I cardíaca (TnIc) después del procedimiento se redujo de manera significativa en los pacientes que recibieron el tratamiento precoz con tirofiban comparado con los que recibieron 25 microgramos/kg de tirofiban o abciximab en bolus de inicio 10 minutos antes de la ICP (9,4% frente a 30% frente a 38,7%, respectivamente;  $p=0,018$ ). Los niveles de TnIc post-ICP disminuyeron también de manera significativa con la administración precoz de tirofiban frente a la administración de inicio 10 minutos antes de la ICP de tirofiban ( $3,8 \pm 4,1$  frente a  $7,2 \pm 12$ ;  $p=0,015$ ) o abciximab ( $3,8 \pm 4,1$  frente a  $9 \pm 13,8$ ;  $p=0,0002$ ). La comparación entre tirofiban 25 microgramos/kg en bolus y abciximab, ambos iniciados 10 minutos antes de la ICP, no mostró diferencias significativas en relación con la tasa de pacientes con TMPG 0/1 post-ICP (20% frente a 35%;  $p=NS$ ).

Se condujeron otros estudios que compararon la administración de 25 microgramos/kg en bolo de abciximab, incluyendo más de 1.100 pacientes con SCASEST, que no mostraron diferencias significativas con respecto a las incidencias del criterio principal de valoración combinado MACE a los 30 días, que oscilaron entre el 5,8% y el 6,9% con tirofiban y entre el 7,1% y el 8,8% con abciximab.

En un estudio en el que se utilizaron 10 microgramos/kg en forma de bolo, seguidos de la perfusión de 0,15 microgramos/kg/min de tirofiban (TARGET), no se pudo demostrar la no-inferioridad de tirofiban comparado con abciximab: la incidencia del criterio principal de valoración combinado (muerte, IAM o revascularización urgente del vaso previamente tratado [uTVR]) mostró que abciximab fue significativamente más eficaz con respecto al criterio de valoración combinado clínicamente relevante, que ocurrió en el 7,6% en el grupo tratado con tirofiban y en el 6,0% en el grupo que recibió abciximab ( $p=0,038$ ), y esto se debió sobre todo al aumento significativo de la incidencia de IAM a los 30 días (6,9% frente al 5,4%, respectivamente;  $p=0,04$ ).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### *Distribución*

Tirofiban no se une de forma importante a las proteínas plasmáticas, y la unión a proteínas es independiente de la concentración en el rango de 0,01–25 microgramos/ml. La fracción no ligada en plasma humano es del 35 %.

El volumen de distribución de tirofiban en condiciones de equilibrio es de unos 30 litros.

### *Biotransformación*

Los experimentos con C- tirofiban demostraron que la radiactividad en orina y heces procedía fundamentalmente de tirofiban no metabolizado. La radiactividad plasmática también procedía principalmente de tirofiban no metabolizado (hasta 10 horas después de su administración). Estos resultados sugieren un escaso metabolismo de tirofiban.

### *Eliminación*

Después de la administración intravenosa de C- tirofiban a sujetos sanos, se recuperó en orina el 66 % de la radiactividad y el 23 % en heces. El total de radiactividad recuperado fue del 91 %. La excreción renal y biliar contribuyen de forma importante a la eliminación de tirofiban. En sujetos sanos, el aclaramiento plasmático de tirofiban es aproximadamente de 250 ml/min, y el aclaramiento renal es un 39-69 % del aclaramiento plasmático. La semivida es de alrededor de 1,5 horas.

### *Sexo*

El aclaramiento plasmático de tirofiban en pacientes con enfermedad coronaria es similar en varones y mujeres.

### *Pacientes ancianos*

El aclaramiento de tirofiban es un 25 % menor en los pacientes ancianos (> 65 años) con enfermedad coronaria que en los pacientes más jóvenes ( $\leq 65$  años).

### *Grupos étnicos*

No se encontraron diferencias en el aclaramiento plasmático entre los pacientes de diferentes grupos étnicos.

### *Enfermedad coronaria*

En los pacientes con angina de pecho inestable o con IM sin onda Q se determinó un aclaramiento plasmático aproximadamente de 200 ml/min, con un aclaramiento renal del 39 % del aclaramiento plasmático. La semivida fue de unas 2 horas.

### *Insuficiencia renal*

Los estudios clínicos realizados en pacientes con insuficiencia renal demostraron un menor aclaramiento plasmático de tirofiban según el grado de deterioro del aclaramiento de creatinina. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, incluidos los pacientes hemodializados, el aclaramiento plasmático de tirofiban se ve reducido en un grado clínicamente relevante (más del 50 %) (Véase también 4.2 Posología y forma de administración). Tirofiban se elimina por hemodiálisis.

### *Insuficiencia hepática*

No hay pruebas de una disminución clínicamente significativa en el aclaramiento plasmático de tirofiban en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

### *Efectos de otros fármacos*

Se comparó el aclaramiento plasmático de tirofiban en pacientes tratados con alguno de los siguientes fármacos, frente al aclaramiento en pacientes que no recibían el fármaco respectivo, en un subgrupo de pacientes (n=762) del estudio PRISM. No hubo efectos substanciales (> 15 %) de los fármacos mencionados sobre el aclaramiento plasmático de tirofiban: acebutolol, alprazolam, amlodipino, preparados con aspirina, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato de sodio, enalapril, furosemida, glibenclamida, heparina no fraccionada, insulina, isosorbida, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipino, preparados con nitratos, oxazepam, paracetamol, cloruro potásico, propranolol, ranitidina, simvastatina, sucralfato y temazepam.

Se investigaron la farmacocinética y la farmacodinámica de WELBAN cuando se administra concomitantemente con enoxaparina (1 miligramo/kg por vía subcutánea cada 12 horas) y se compare con la combinación de WELBAN y heparina no fraccionada. No hubo diferencia en el aclaramiento de WELBAN entre los dos grupos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para el ser humano basándose en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración reiterada y genotoxicidad.

La fertilidad y la capacidad reproductiva no se vieron afectadas en los estudios con ratas macho y hembra tratadas con dosis intravenosas de tirofiban hidrocloreto de 5 mg/kg/día. Estas dosis son aproximadamente 22 veces superiores a la dosis diaria máxima recomendada en humanos.

Sin embargo, los estudios en animales son insuficientes para arrojar conclusiones con respecto a la toxicidad reproductiva en humanos.

Tirofiban atraviesa la placenta en ratas y conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado

Manitol (E421)

Cloruro de sodio

Agua para inyección

Acido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajuste del pH).

### **6.2 Incompatibilidades**



Se ha encontrado incompatibilidad con diazepam. Por tanto, WELBAN y diazepam no deben administrarse en la misma vía intravenosa.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

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

No congelar. Mantener la bolsa para perfusión dentro de la bolsa protectora externa o en la caja de cartón para proteger de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Bolsas para perfusión i.v. de plástico flexible de 250 ml transparentes con tapón obturador de rosca y con película de polipropileno de tres capas. Están envasadas en una bolsa protectora externa trilaminada.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Puede observarse cierta opacidad del plástico a causa de la absorción de humedad durante el proceso de esterilización. Esto es normal, y no influye en la calidad ni en la seguridad de la solución. La opacidad disminuirá gradualmente. Comprobar si existen microfugas comprimiendo firmemente la bolsa interior. Si se aprecian fugas, desechar la solución, ya que puede estar alterada la esterilidad.

Debe desecharse cualquier resto de solución no utilizada.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Welding GmbH & Co. KG  
Esplanade 39  
D-20354 Hamburg  
Alemania

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Junio 2013

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

Diciembre 2011