

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suprefact 1 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene 1,05 mg de acetato de buserelina, equivalentes a 1 mg de buserelina.

Cada vial de 5,5 ml de solución inyectable contiene 5,5 mg de buserelina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución inyectable contiene 10 mg de alcohol bencílico y 2,255 mg (0,0980 mmoles) de sodio. Cada vial de 5,5 ml contiene 55 mg de alcohol bencílico y 12,4025 mg (0,5392 mmoles) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del carcinoma prostático hormono-dependiente avanzado; sin embargo, no es aplicable después de orquiectomía bilateral (puesto que no se obtendría ninguna reducción ulterior de los niveles de testosterona).

En la mujer desensibilización pituitaria para la preparación de la inducción de la ovulación, administrado en asociación con gonadotropinas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para una mayor eficacia, se debe recomendar a los pacientes que distribuyan las dosis en intervalos regulares a lo largo del día.

Carcinoma de próstata:

Suprefact solución inyectable se administra para iniciar una terapia de supresión hormonal.

La dosis diaria es de 1,5 mg de buserelina, independientemente del peso corporal. Esta dosis diaria se alcanza con 3 inyecciones de 0,5 ml por vía subcutánea distribuidas en intervalos regulares.

A partir del octavo día de tratamiento, éste debe continuar con Suprefact nasal.

Se recomienda la administración de un antiandrógeno como terapia coadyuvante, 5 días antes de comenzar el tratamiento con Suprefact solución inyectable. Esta medicación adicional debe continuar en paralelo con buserelina durante las 3-4 primeras semanas de tratamiento. Después de este periodo de tiempo, los niveles de testosterona han disminuido hasta el nivel deseado a causa de la buserelina.

Preparación para la inducción de la ovulación:

La dosis diaria es de 0,6 mg de buserelina, independientemente del peso corporal. Esta dosis diaria se alcanza con 2 inyecciones de 0,3 ml por vía subcutánea.

Se recomienda iniciar el tratamiento en la fase folicular temprana (día 1 ó 2) del ciclo o, si se ha descartado un embarazo (debe realizarse un test de embarazo si existe alguna duda), en la mitad de la fase lútea (día 21 aproximadamente). La administración de buserelina debe interrumpirse el primer día de la administración de gonadotropina coriónica humana (GCh).

La estimulación ovárica con gonadotropinas debe iniciarse sólo después de haber obtenido la suficiente reducción en la liberación de estradiol, lo cual sucede entre 2 y 3 semanas en la mayor parte de las pacientes.

Población pediátrica

Suprefact solución inyectable no debe utilizarse en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Suprefact solución inyectable en niños.

Forma de administración: este medicamento se debe administrar subcutáneamente. El lugar de la inyección es el tejido que se encuentra bajo la capa externa de la piel (tejido subcutáneo).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En el caso de preparación para la inducción de la ovulación no se debe administrar a mujeres embarazadas (ver sección 4.6).
- En el caso de preparación para la inducción de la ovulación, respecto a las mujeres en período de lactancia, ver sección 4.6.
- No se debe administrar a pacientes con enfermedad tumoral con insensibilidad hormonal demostrada.

No se recomienda Suprefact solución inyectable en pacientes después de orquiectomía bilateral, ya que no se espera una mayor reducción de los niveles de testosterona por parte de la buserelina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han publicado estudios epidemiológicos que sugieren una relación entre el tratamiento con agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH) y un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (tales como infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, e ictus) y diabetes mellitus. Debe evaluarse estos riesgos antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, y debe controlarse y tratarse a los pacientes, en consecuencia.

En los pacientes con hipertensión, se debe controlar regularmente la tensión arterial (se puede producir alteraciones de los valores de la presión arterial).

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade de Pointes antes de iniciar el tratamiento con Suprefact solución inyectable.

Existe un aumento del riesgo de incidencia de depresión (que podría ser grave) en pacientes en tratamiento con agonistas GnRH, como la buserelina. Debe informarse a los pacientes de forma adecuada y tratar apropiadamente si aparecieran los síntomas. Los pacientes con antecedentes de depresión o depresión activa deben ser estrechamente controlados y tratados adecuadamente (por riesgo de recurrencia o de empeoramiento).

Se han observado cambios en la tolerancia a la glucosa en algunos pacientes tratados con agonistas GnRH (ver sección 4.8). En los pacientes diabéticos se debe controlar regularmente la glucemia (riesgo de deterioro del control metabólico).

Debido a la supresión de testosterona, el tratamiento con agonistas GnRH podría incrementar el riesgo de anemia. Debe evaluarse este riesgo en los pacientes y ser controlados en consecuencia.

El uso de agonistas LHRH podría estar asociado con una disminución de la densidad ósea y podría dar lugar a osteoporosis y a un incremento de fracturas óseas (ver sección 4.8). Es necesario tomar precauciones especiales en pacientes con factores de riesgo adicionales para osteoporosis (ej.: abuso crónico de alcohol, fumadores, pacientes con tratamiento de larga duración con anticonvulsivantes o corticoides o con historia familiar de osteoporosis). Se recomienda controlar periódicamente la densidad mineral ósea (DMO) y utilizar medidas preventivas durante el tratamiento para prevenir la osteopenia/osteoporosis.

Carcinoma de próstata:

Se recomienda enérgicamente que se administre un antiandrógeno como medicación adicional, 5 días antes de comenzar el tratamiento.

La respuesta al tratamiento se puede controlar mediante la determinación de los niveles de testosterona y antígeno-prostático-específico (PSA) en suero. Los niveles de testosterona aumentan al comienzo del tratamiento y a continuación disminuyen progresivamente, durante un período de 2 semanas hasta alcanzar, transcurridas de 2 a 4 semanas, los niveles de castración.

Esta medicación adicional debe mantenerse en paralelo de 3 a 4 semanas. Después de este tiempo, los niveles de testosterona normalmente han descendido hasta los valores deseados en respuesta a la buserelina.

Como otros agonistas de la LH-RH, Buserelina puede aumentar inicialmente la testosterona sérica, por lo tanto, al comenzar el tratamiento con este grupo de fármacos, debería considerarse el uso de antiandrógeno, ya que se ha comunicado que previene el efecto del aumento inicial del nivel de testosterona sérico.

Los ensayos clínicos con buserelina y otros agonistas han demostrado que, sin medicación antiandrogénica concomitante, cerca del 10 % de los pacientes con metástasis óseas pueden experimentar la aparición o el incremento del dolor óseo.

La terapia antiandrogénica coadyuvante es también indispensable en pacientes con metástasis conocidas, por ejemplo de médula espinal, para prevenir las complicaciones iniciales debidas a la activación transitoria del tumor y sus metástasis, como pueden ser compresión medular y parálisis (ver sección 4.8).

Preparación para la inducción de la ovulación:

La combinación de gonadotropinas con buserelina conlleva un mayor riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) frente al empleo de gonadotropinas de forma única.

Se recomienda precaución en pacientes con síndrome del ovario poliquístico, debido a que existe un aumento en la tendencia al síndrome de hiperestimulación ovárica cuando se combina con gonadotropinas.

Los posibles signos del SHO son: dolor abdominal, sensación de tensión abdominal, aumento del perímetro abdominal, aparición de quistes ováricos, náuseas, vómitos, así como aumento del tamaño de los ovarios, disnea, diarrea, oliguria, hemoconcentración, aumento de la capacidad de coagulación. Puede desarrollarse una afección abdominal aguda como consecuencia de una torsión del pedículo o una ruptura ovárica. También pueden aparecer acontecimientos tromboembólicos graves. Es posible un desenlace mortal.

Cada ciclo de estimulación ovárica debe ser estrechamente controlado para permitir una identificación temprana de las pacientes afectadas. Si fuera necesario, se debe haber previsto la administración de gonadotropina coriónica humana (GCh).

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda realizar un test de embarazo.

La inducción de la ovulación para un proceso de fertilización *in vitro* debe realizarse bajo una estricta supervisión médica.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico.

Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durante el tratamiento con busrelina el efecto de los antidiabéticos puede verse atenuado (ver también sección 4.8).

En el caso de preparación para la inducción de la ovulación, en el tratamiento concomitante con hormonas sexuales, se establecerá la dosis para asegurar que el efecto terapéutico global no se ve afectado.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Suprefact solución inyectable con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Suprefact solución inyectable no se debe administrar a mujeres embarazadas (ver sección 4.3).

Lactancia

La busrelina pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Aunque no se han observado efectos negativos sobre el lactante, se recomienda evitar la lactancia materna durante el tratamiento con Suprefact solución inyectable para prevenir la ingestión de pequeñas cantidades de busrelina a través de la leche materna (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Ciertos acontecimientos adversos (p. ej. vértigo) pueden alterar la capacidad de reacción o de concentración del paciente y por consiguiente constituyen un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia (por ej. a la hora de conducir vehículos y utilizar máquinas). Por tanto, se debe advertir a los pacientes del efecto potencial de estos eventos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

4.8 Reacciones adversas

Clasificación de frecuencias esperadas de reacciones adversas: muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes), poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100pacientes, raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes), muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. En los casos en los que no se cita frecuencia se trata de frecuencia no conocida.

Lista de reacciones adversas

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Muy raras: durante el tratamiento con agonistas de la LHRH, incluida la buserelina, se han notificado casos de adenoma pituitario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: trombocitopenia y leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad. Éstas pueden manifestarse como, por ej. enrojecimiento de la piel, picor, erupción cutánea (incluyendo urticaria).

Raras: asma alérgico con disnea y, en casos aislados, puede llevar a shock anafiláctico/anafilactoide.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: aumento de la sed, cambios en el apetito, reducción de la tolerancia a la glucosa. Esto puede conducir, en pacientes diabéticos, a un deterioro del control metabólico.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: cambios de humor y depresión (tratamiento a largo plazo).

Poco frecuentes: cambios de humor y depresión (tratamiento a corto plazo).

Raras: nerviosismo, inestabilidad emocional, sensación de ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza (en mujeres en raras ocasiones de tipo migrañoso).

Poco frecuentes: somnolencia, vértigos.

Raras: alteraciones del sueño, alteraciones de la memoria y la concentración.

Trastornos oculares

Muy raras: trastornos de la visión (p.ej. visión borrosa), sensación de presión detrás de los ojos.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: tinnitus, alteraciones de la audición.

Trastornos cardiacos

Raras: palpitaciones.

Frecuencia no conocida: en experiencia post-comercialización, prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos vasculares

Raras: deterioro de los valores de presión arterial en pacientes hipertensos.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: estreñimiento.

Raras: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: aumento o disminución del cabello y del vello corporal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: molestias musculoesqueléticas y dolor.

El uso de agonistas de la LHRH puede relacionarse con densidad ósea reducida y puede llevar a osteoporosis y a un riesgo aumentado de fractura de huesos. El riesgo de fractura esquelética se incrementa con la duración de la terapia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: dolor o reacciones locales en el lugar de inyección.

Poco frecuentes: cansancio.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: en mujeres con fibromas uterinos, degeneración de los mismos.

Exploraciones complementarias

Cambios en los lípidos séricos, aumento de la bilirrubina.

Poco frecuentes: aumento en suero de los niveles de enzimas hepáticas (por ej. transaminasas), cambios en el peso (aumento o disminución).

Carcinoma de próstata:

Al comienzo del tratamiento para el carcinoma de próstata, por lo general, se produce una elevación transitoria de los niveles séricos de testosterona que puede dar lugar a una activación temporal del tumor con reacciones adversas como son:

- la aparición o exacerbación del dolor óseo, en pacientes con metástasis óseas.
- signos de déficit neurológico debidos a la compresión del tumor que se pueden manifestar p. ej. por debilidad muscular en las piernas.
- alteraciones en la micción, hidronefrosis y linfostasis.
- trombosis con embolia pulmonar.

Estas reacciones se pueden evitar en gran medida con la administración concomitante de un antiandrogéno en la fase inicial del tratamiento con buserelina (ver también sección 4.4).

Sin embargo, incluso cuando se combina con terapia antiandrogénica, algunos pacientes pueden desarrollar un incremento leve pero transitorio de los dolores tumorales, así como un deterioro en el bienestar del paciente.

Además, puede aparecer sofocos, atrofia testicular, impotencia y pérdida de la libido (en la mayor parte de los pacientes es resultado de la supresión hormonal), generalmente ginecomastia indolora (ocasionalmente) así como edemas leves en los tobillos y parte distal de las extremidades inferiores.

La información farmacoepidemiológica indica que la privación androgénica podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y anemia (frecuencia no conocida) (ver sección 4.4).

Preparación para la inducción de la ovulación:

El tratamiento con buserelina inhibe la producción de estrógenos. Esto también podría producir, además de los efectos buscados, reacciones adversas (dosis dependientes); es decir, cuando se utiliza buserelina para la preparación para la inducción de la ovulación a dosis bajas, estos efectos suceden con menos frecuencia.

Como manifestación de la inhibición de la producción de estrógenos, en la mayor parte de los casos aparece hemorragia uterina (“período”) durante las primeras semanas de tratamiento. Ocasionalmente también puede producirse hemorragia uterina en el transcurso posterior del tratamiento.

Como manifestación adicional de la inhibición de la producción de estrógenos, también podrían aparecer síntomas semejantes a los de la menopausia, tales como sofocos, aumento de la sudoración, sequedad vaginal, dispareunia, disminución de la libido, y después de varios meses de tratamiento, una disminución de la masa ósea.

No se pueden atribuir con claridad las siguientes reacciones adversas posteriores a la supresión hormonal: aumento o disminución del tamaño de las mamas con molestias en las mismas, uñas quebradizas, acné, sequedad de piel, flujo vaginal (ocasionalmente), edema en cara y extremidades (ocasionalmente).

Asimismo, podrían producirse secreción de leche por las mamas, dolor de estómago, dolor intestinal, parestesias (especialmente en brazos o piernas), así como sequedad ocular (que podría producir irritación si se utilizan lentes de contacto).

En la fase inicial del tratamiento con buserelina, podría desarrollarse quistes ováricos. Sin embargo, no se ha notificado hasta el momento ningún efecto negativo en el curso de la estimulación para la preparación para la inducción de la ovulación.

También es posible que se produzca dolor o reacciones locales en el lugar de inyección.

La mayoría de los efectos se encuentran directa o indirectamente relacionados con la supresión de testosterona por la buserelina (síntomas de déficit androgénico).

Los programas de fertilización *in vitro*/transferencia de embriones y procedimientos similares de reproducción asistida pueden conllevar riesgos inherentes al tratamiento, por ejemplo, aumento del número de embarazos ectópicos, abortos o embarazos múltiples; esto también sucede cuando se utiliza buserelina en terapia adyuvante. No obstante, el hecho de que pueda aumentar el reclutamiento folicular durante el tratamiento con buserelina (especialmente en ovarios poliquísticos) pudiera ser un efecto deseable para algunas pacientes.

El uso combinado de buserelina con gonadotropinas puede presentar un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) que cuando se administran gonadotropinas en forma única (ver también sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas

En caso de sobredosis podría aparecer: astenia, cefalea, nerviosismo, sofocos, mareos, náuseas, dolor abdominal, edemas en extremidades inferiores y mastodinia así como dolor, hemorragia e induración en el lugar de administración.

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis será sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de hormonas liberadoras de gonadotropinas.

Código ATC: L02A E01.

Mecanismo de acción

Buserelina es un análogo de la hormona natural liberadora de gonadotropinas (gonadorrelina; GnRH, LHRH), con una marcada actividad biológica. El efecto farmacológico inicial de la buserelina consiste en la estimulación de la liberación de gonadotropinas y de la secreción de testosterona. Ello va seguido de un descenso progresivo de la testosterona hasta niveles de castración.

En el hombre, la eliminación de la liberación de gonadotropinas trae como consecuencia una reducción en la síntesis y secreción de testosterona, mientras que en la mujer se produce una inhibición de la secreción de estrógenos.

El efecto supresor de la buserelina depende de la dosis diaria, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento.

Incluso cuando los niveles séricos de buserelina se encuentran por debajo del límite de detección, la liberación de gonadotropina se encuentra limitada por la unión sostenida a los receptores del lóbulo anterior de la hipófisis (unas 3 horas aproximadamente).

Aunque durante el tratamiento continuado con buserelina resulta inhibida la liberación de gonadotropina, la secreción de otras hormonas hipofisarias (hormona del crecimiento, prolactina, ACTH, TSH) no se ve influenciada directamente. La secreción de esteroides adrenales permanece inalterada.

En términos de supresión de la estimulación del tejido tumoral por la testosterona, la buserelina es tan eficaz como la orquiectomía, en el tratamiento del carcinoma prostático, tratándose además de un proceso reversible.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La buserelina es soluble en agua. Se absorbe bien cuando se administra por vía subcutánea.

Distribución

La buserelina circula en el suero predominantemente en forma inalterada. La unión a proteínas es aproximadamente del 15%.

La buserelina se acumula preferentemente en hígado, riñones y lóbulo anterior de la hipófisis, que constituye el órgano diana.

Biotransformación

Los estudios han demostrado que buserelina es inactivada mediante peptidasas (piroglutamil peptidasa y endopeptidasas de tipo quimotripsina) en el hígado y los riñones, así como en el tracto gastrointestinal. En la hipófisis la buserelina unida al receptor se inactiva mediante enzimas localizados en la membrana.

Eliminación

La buserelina y sus metabolitos inactivos se excretan por vía renal y por la bilis. La concentración sérica y la excreción urinaria muestran un perfil temporal similar. En el hombre, aproximadamente el 50% de la buserelina se excreta por orina en forma inalterada.

La semivida de eliminación se encuentra entre 50 y 80 minutos después de la administración intravenosa, 80 minutos después de la subcutánea y entre 1 y 2 horas después de la aplicación intranasal.

Hay una pequeña parte de la dosis de buserelina secretada junto con la leche materna. Según los datos clínicos actuales dicha cantidad no ejerce ningún efecto hormonal sobre el lactante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha encontrado toxicidad o cambios histopatológicos a largo plazo en estudios farmacológicos y toxicológicos realizados en animales. Los efectos endocrinológicos observados se limitan a las gónadas.

El adenoma pituitario se ha detectado únicamente en ratas con tratamiento a largo plazo, no observándose en perros o monos.

La buserelina no posee efectos embriotóxicos o teratogénicos. En los estudios con animales no se han demostrado toxicidad materno-fetal o efectos fetotóxicos significativos para humanos.

Tanto en animales como en el hombre, no se ha puesto de manifiesto formación de anticuerpos frente a buserelina, incluso en tratamiento a largo plazo.

No se ha evidenciado potencial mutagénico ni carcinogénico en los ensayos realizados.

La tolerancia local de la buserelina después de su inyección o después de la aplicación a la mucosa en soluciones acuosas es excelente. Los implantes de acetato de buserelina han demostrado buena tolerancia local y las reacciones en el punto de inyección son mínimas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Alcohol bencílico,
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Cloruro de sodio,
Hidróxido de sodio y
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25° C.
No congelar.
Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial transparente de vidrio tipo I, con tapón de caucho gris y cápsula de aluminio/propileno.

1 vial multidosis con 5,5 ml de solución inyectable contiene 1 mg de buserelina por mililitro (1,0 mg/ml) y 5,5 mg de buserelina por vial.

Cada caja contiene 2 viales de 5,5 ml de solución inyectable.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
Josep Pla, 2
08019 Barcelona

España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57011

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

Fecha de la primera autorización: 27 de junio de 1986

Fecha de la última revalidación: 26 de febrero de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016