

ANEXO I
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Aclasta 5 mg solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco con 100 ml de solución contiene 5 mg de ácido zoledrónico anhidro, equivalentes a 5,330 mg de ácido zoledrónico monohidrato.

1 ml de solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico anhidro equivalentes a 0,0533 mg de ácido zoledrónico monohidrato.

Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

4.2 Posología y forma de administración

Aclasta sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

La dosis recomendada es una perfusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico (anhidro) en 100 ml de solución acuosa, administrada mediante un sistema de perfusión con toma de aire a una velocidad de perfusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos.

Para más información sobre la perfusión de Aclasta, ver el apartado 6.6.

Deberá hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de Aclasta. Esto es especialmente importante para los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.

Se recomienda una adecuada ingesta de vitamina D asociada con la administración de Aclasta. Además, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día en pacientes con enfermedad de Paget, durante al menos 10 días después de la administración de Aclasta (ver el apartado 4.4).

Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: no se dispone de datos específicos respecto a la repetición de tratamiento. Tras un único tratamiento de la enfermedad de Paget con Aclasta, se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores (ver el apartado 5.1).

Pacientes con alteración renal (ver el apartado 4.4)

No se recomienda el uso de Aclasta en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min debido a la falta de experiencia clínica adecuada en este grupo de población.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min.

Pacientes con alteración hepática

No es necesario ningún ajuste de dosis (ver el apartado 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis puesto que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en pacientes ancianos y en individuos más jóvenes.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Aclasta en niños y adolescentes y por lo tanto no deberá utilizarse en estos grupos de edad.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Aclasta está contraindicado para pacientes con hipocalcemia (ver el apartado 4.4).

Aclasta está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia (ver el apartado 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe administrarse durante 15 minutos como mínimo.

No se recomienda administrar Aclasta en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) debido a la falta de experiencia clínica adecuada en esta población.

Deberá hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de Aclasta. Esto es especialmente importante para los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos. Se indica precaución cuando se administra Aclasta de forma concomitante con medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal (p.ej. aminoglucósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación), ver el apartado 4.5.

Antes de iniciar el tratamiento con Aclasta deberá tratarse la hipocalcemia pre-existente mediante la ingesta adecuada de calcio y vitamina D (ver el apartado 4.3). También deberán tratarse eficazmente otras alteraciones del metabolismo mineral.

Una característica de la enfermedad ósea de Paget es el elevado recambio óseo. Debido al inicio rápido del efecto del ácido zoledrónico sobre el recambio óseo, puede aparecer una hipocalcemia transitoria, algunas veces sintomática, y que normalmente alcanza su máximo en los primeros 10 días después de la perfusión de Aclasta (ver el apartado 4.8). Se recomienda una adecuada ingesta de vitamina D asociada con la administración de Aclasta. Además, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día en pacientes con enfermedad de Paget, durante al menos 10 días después de la administración de Aclasta (ver el apartado 4.2).

Se deberá informar a los pacientes sobre los síntomas de la hipocalcemia y deberán recibir una monitorización clínica adecuada durante el periodo de riesgo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción fármaco-fármaco con ácido zoledrónico. El ácido zoledrónico no se metaboliza sistémicamente y no afecta las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro* (ver el apartado 5.2). El ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas

plasmáticas (aproximadamente un 56% unido) y por lo tanto son improbables las interacciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas.

El ácido zoledrónico se elimina mediante excreción renal. Se indica precaución cuando se administra Aclasta conjuntamente con medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal (p.ej. aminoglucósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación).

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios en animales con ácido zoledrónico han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo malformaciones (ver el apartado 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Aclasta está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia (ver el apartado 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La administración intravenosa de Aclasta se ha asociado más frecuentemente con los siguientes síntomas, que se sospecha que están relacionados con el medicamento en estudio y que normalmente aparecen durante los tres días siguientes a la administración de Aclasta: síntomas similares a la gripe (11,9%), fiebre (6,8%), cefalea (6,2%), náusea (5,6%), dolor óseo (4,5%), mialgia (6,2%) y artralgia (4,0%). La mayoría de estos síntomas se resuelven durante los 4 días posteriores al inicio del acontecimiento.

En la Tabla 1 se presenta una lista de las reacciones adversas muy frecuentes (> 1/10) y frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10) que se sospecha que están relacionadas con el medicamento (valoración del investigador), y que aparecen más de una vez en pacientes de Paget que reciben Aclasta durante un periodo de estudio de 6 meses, clasificada por órgano del sistema.

Tabla 1 Reacciones adversas que se sospecha* que están relacionadas con el fármaco y que aparecen más de una vez en pacientes de Paget tratados con Aclasta durante un período de seguimiento de 6 meses.

<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Frecuente</i>	Hipocalcemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Frecuente</i>	Cefalea, letargia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<i>Frecuente</i>	Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Frecuente</i>	Diarrea, náuseas, dispepsia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	<i>Frecuente</i>	Dolor óseo, artralgia, mialgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Muy frecuente</i>	Síntomas similares a la gripe
	<i>Frecuente</i>	Pirexia, escalofríos, fatiga, dolor, astenia

* Valoración del investigador

Hallazgos de laboratorio: Se han observado frecuentemente descensos de los niveles séricos de calcio y fosfato de aparición temprana y transitorios. La hipocalcemia puede ser sintomática en algunos pacientes (ver el apartado 4.2 y el apartado 4.4).

Efectos de clase:

Alteración renal: Se ha observado alteración renal tras la administración de ácido zoledrónico, especialmente en pacientes con compromiso renal previo o factores de riesgo adicionales (p.ej. pacientes oncológicos con quimioterapia, medicación nefrotóxica concomitante, deshidratación grave, etc).

Iritis/uveítis/epiescleritis/conjuntivitis: Se han notificado casos de iritis, uveítis y epiescleritis en pacientes tratados con bisfosfonatos, aunque no se ha notificado ningún caso en los estudios con la enfermedad de Paget. Se ha registrado casos de conjuntivitis en pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Osteonecrosis de la mandíbula: Se ha descrito osteonecrosis de la mandíbula (ONM) especialmente en pacientes con cáncer que reciben tratamientos que incluyen bisfosfonatos. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, que incluyen un diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, deficiente higiene bucal, infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los casos reportados se han asociado con procedimientos dentales, tales como extracciones dentarias. No se ha establecido una relación causal entre la utilización de bisfosfonatos y la ONM. No se ha observado ONM en los ensayos clínicos con la enfermedad de Paget.

4.9 Sobredosis

No existe experiencia de intoxicación aguda con Aclasta. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. Si se produce una sobredosis que suponga una hipocalcemia clínicamente significativa, el restablecimiento puede lograrse con un suplemento oral de calcio y/o una perfusión intravenosa de gluconato cálcico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonatos, código ATC: M05 BA 08

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos que contienen nitrógeno y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos.

La acción ósea selectiva de los bisfosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado. El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se distribuye rápidamente al hueso y, como otros bisfosfonatos, se localiza preferentemente en los lugares de resorción ósea. El objetivo molecular principal del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, pero esto no excluye otros mecanismos. En estudios a largo plazo en animales con deficiencia estrogénica, el ácido zoledrónico inhibió la resorción ósea y aumentó la masa ósea a un intervalo de dosis de 0,03 a 8 veces la dosis equivalente en humanos. Se demostró un aumento de la fuerza ósea y de otras propiedades mecánicas del hueso dependiente de la dosis. A dosis de 0,8 a 8 veces las dosis equivalentes en humanos, mejoraron las propiedades mecánicas del hueso en animales ovariectomizados respecto a controles no ovariectomizados. Los análisis histomorfométricos muestran la típica respuesta del hueso a un agente antiresortivo, con una reducción en la actividad osteoclástica dependiente de la dosis y una activación de la frecuencia de nuevos sitios de remodelación en el hueso trabecular y Haversiano. Se ha observado una remodelación ósea continuada en muestras de hueso de todos los animales tratados con dosis clínicamente relevantes de ácido zoledrónico. En los animales tratados no se halló evidencias de un defecto de mineralización, ni de una acumulación anormal de osteoide ni de hueso dañado.

Enfermedad ósea de Paget: Aclasta se estudió en pacientes hombres y mujeres mayores de 30 años

con enfermedad ósea de Paget principalmente de leve a moderada (nivel mediano de fosfatasa alcalina en suero 2,6–3,0 veces por encima del límite superior del intervalo de referencia normal específico de la edad al entrar en el estudio), confirmada por evidencia radiográfica.

En dos ensayos comparativos de 6 meses de duración, se demostró la eficacia de una perfusión de 5 mg de ácido zoledrónico frente a dosis diarias de 30 mg de risedronato durante 2 meses. La respuesta terapéutica se definió o bien como una normalización de la fosfatasa alcalina sérica (SAP) o como una reducción de al menos un 75% del valor basal en el exceso de SAP total al final de los 6 meses. El exceso de SAP se definió como la diferencia entre el nivel hallado y el punto medio del intervalo normal.

En ambos ensayos Aclasta demostró una respuesta terapéutica superior y más rápida comparado con risedronato, tal como se evidencia por los marcadores bioquímicos de la formación (SAP, propéptido N-terminal sérico del colágeno tipo I (P1NP)) y de la resorción (CTx 1 sérico (C-telopéptidos unidos-cruzados de colágeno tipo I) y α -CTx en orina).

En los datos combinados de ambos ensayos, después de 2 meses, Aclasta mostró una respuesta terapéutica superior del 90% (158/176) y una tasa de normalización de SAP de 63% (111/176) comparado al 47% (81/171) y 26% (45/171) respectivamente para risedronato (todas las $p < 0.001$). Después de 6 meses, Aclasta mostró un 96% (169/176) y un 89% (156/176) de respuesta y de tasas de normalización, comparado al 74% (127/171) y 58% (99/171) para risedronato (todas las $p < 0,001$).

En los resultados agrupados, se observó un descenso similar en la valoración de la gravedad del dolor y la interferencia del dolor respecto al valor basal durante más de 6 meses para Aclasta y risedronato.

En la Tabla 2 se presenta la respuesta terapéutica por subgrupos.

Tabla 2 Proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta terapéutica a los 6 meses por factores de la enfermedad

Subgrupo	Aclasta n/N (Proporción)	Risedronato n/N (Proporción)	Valor p para diferencia de tratamiento
SAP Basal			
< 3xLSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
\geq 3xLSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Último tratamiento para Paget			
Bisfosfatos orales*	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bisfosfatos IV	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
Clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	NA
Otros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Sin tratamiento previo	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

SAP = fosfatasa alcalina sérica. LSN = límite superior de la normalidad. Una respuesta terapéutica se define como una normalización de SAP o una reducción de $\geq 75\%$ del valor basal en el exceso de SAP. N = Número de pacientes con medidas de SAP en el nivel basal y al menos una medida post-basal. n = número de pacientes con respuesta terapéutica en la visita.

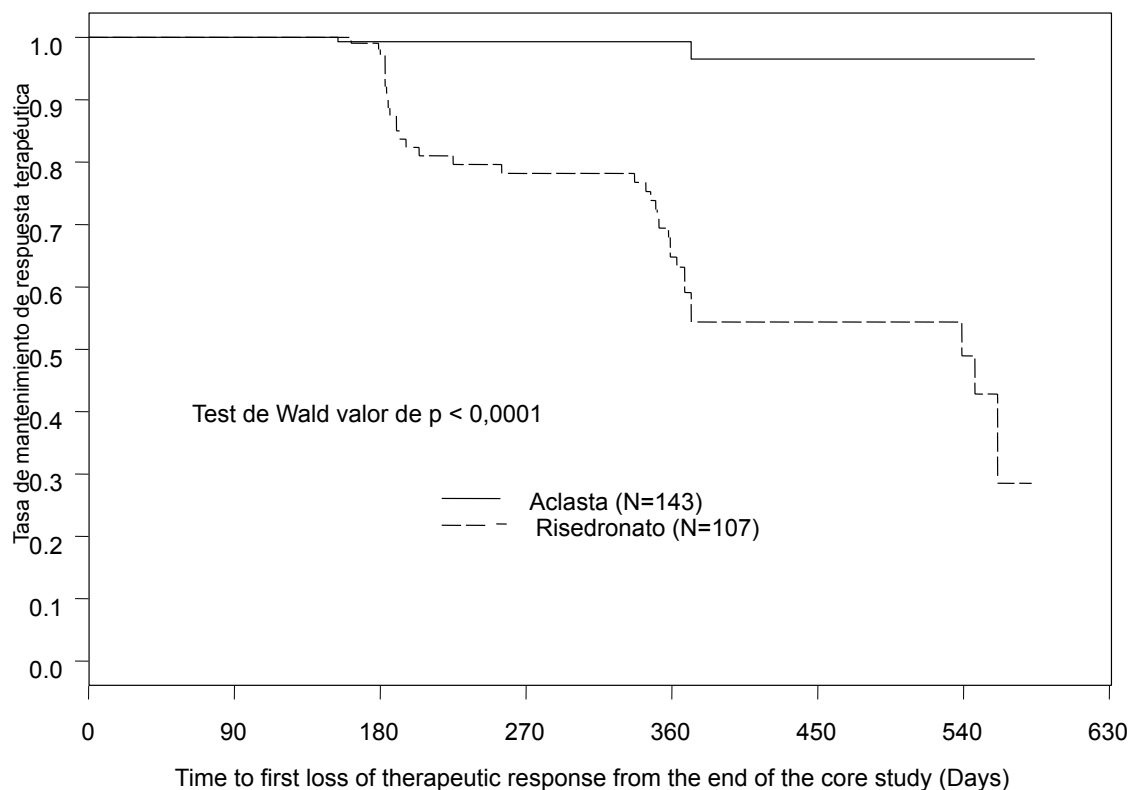
* Incluyendo tratamiento previo con risedronato

Los pacientes que fueron clasificados como respondedores al final del estudio principal de 6 meses fueron aptos para entrar en un periodo de extensión de seguimiento. De los 143 pacientes tratados con Aclasta y los 107 pacientes tratados con risedronato que entraron en un estudio de extensión observacional, tras una duración mediana de seguimiento de 18 meses desde el momento de la

administración, 141 pacientes tratados con Aclasta mantuvieron su respuesta terapéutica comparado con 71 pacientes tratados con risedronato.

La tasa acumulada de mantenimiento de respuesta terapéutica en el periodo de extensión de seguimiento se muestra en la Figura 1.

Figura 1 Tasa acumulada de mantenimiento de respuesta terapéutica en el tiempo



Tiempo hasta la primera pérdida de respuesta terapéutica: la aparición de un nivel de SAP que deje de cumplir el criterio de una respuesta terapéutica (menos del 75% de reducción en el exceso de SAP y/o SAP por ϵ Tiempo hasta la primera pérdida de respuesta terapéutica desde el final del estudio principal (Días)

Se evaluó la histología del hueso en 7 pacientes con enfermedad de Paget tras 6 meses del tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico. Los resultados de la biopsia ósea mostraron un hueso de calidad normal sin evidencia de alteración en el remodelado óseo ni defectos en la mineralización. Estos resultados fueron consecuentes con la evidencia de los marcadores bioquímicos de normalización del recambio óseo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Perfusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta $< 10\%$ del pico después de 4 horas y $< 1\%$ del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el $0,1\%$ del pico.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas. Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación del principio activo en plasma. El ácido

zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Se observó que las variaciones inter e intra individuales del aclaramiento plasmático del ácido zoledrónico fueron de 36% y 34% respectivamente. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco con ácido zoledrónico. Dado que el ácido zoledrónico no se metaboliza en humanos y que se ha hallado que la sustancia tiene escaso o nulo efecto inhibitor sobre las enzimas del P450 actuando directamente y/o como inhibidor irreversible dependiente del metabolismo, es improbable que el ácido zoledrónico reduzca el aclaramiento metabólico de las sustancias que se metabolizan mediante los sistemas de enzimas del citocromo P450. El ácido zoledrónico no se une de forma importante a las proteínas plasmáticas (aproximadamente unido un 56%) y la unión es independiente de la concentración. Por lo tanto, son improbables las interacciones resultantes de un desplazamiento de fármacos altamente ligados a proteínas.

Poblaciones especiales (ver apartado 4.2)

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal un $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, que mostró una media de 84 ± 29 ml/min (intervalo 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes estudiados. Se observaron pequeños incrementos en la $AUC_{(0-24hr)}$, de alrededor del 30% al 40% en la alteración renal de leve a moderada, comparado con pacientes con función renal normal, y falta de acumulación del fármaco con dosis múltiples independientemente de la función renal, sugieren que no son necesarios los ajustes de dosis de ácido zoledrónico en caso de alteración renal leve ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) y moderada ($Cl_{cr} = 30-50$ ml/min). No es posible establecer recomendaciones de dosis para pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), puesto que se dispone de datos limitados en esta población.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La dosis única intravenosa máxima no letal fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y 0,6 mg/kg en ratas. En los estudios de perfusión en dosis única en perros, 1,0 mg/kg (6 veces la exposición terapéutica humana recomendada basado en la AUC) administrada durante 15 minutos fue bien tolerada, sin efectos renales.

Toxicidad crónica y subcrónica

En los estudios de perfusión intravenosa, se estableció la tolerabilidad renal del ácido zoledrónico en ratas a las que se administraron 0,6 mg/kg como perfusiones de 15 minutos a intervalos de 3 días, seis veces en total (para una dosis acumulada que correspondió a niveles de AUC unas 6 veces la exposición terapéutica humana) mientras que cinco perfusiones de 15 minutos de 0,25 mg/kg administradas a intervalos de 2-3 semanas (una dosis acumulada que correspondió a 7 veces la exposición terapéutica humana) fueron bien toleradas en perros. En los estudios intravenosos en bolus, las dosis que fueron bien toleradas disminuyeron al aumentar la duración del estudio: 0,2 y 0,02 mg/kg diarios fueron bien toleradas durante 4 semanas en ratas y perros, respectivamente pero sólo 0,01 mg/kg y 0,005 mg/kg en ratas y perros, respectivamente, cuando se administraron durante 52 semanas.

La administración repetida a más largo plazo a exposiciones acumuladas que exceden la exposición humana propuesta máxima, produjo efectos toxicológicos en otros órganos, incluyendo el tracto gastrointestinal e hígado, y el lugar de la administración intravenosa. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. El hallazgo más frecuente en los estudios de dosis repetida consistió en un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metafisis de huesos largos de animales en

crecimiento a prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad antiresortiva del compuesto.

Toxicidad en la reproducción

Se realizaron estudios de teratogenicidad en dos especies, en ambas mediante administración subcutánea. Se observó teratogenicidad en ratas a dosis $\geq 0,2$ mg/kg y se manifestó por malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia a la menor dosis (0,01 mg/kg de peso corporal) estudiada en ratas. No se observaron efectos teratogénicos o embriofetales en conejos, aunque la toxicidad materna fue pronunciada a 0,1 mg/kg debido a un descenso en los niveles de calcio séricos.

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

El ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados y los ensayos de carcinogénesis no revelaron signo alguno de potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Citrato de sodio
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

No se debe dejar que Aclasta entre en contacto con soluciones que contengan calcio. No se debe mezclar o administrar Aclasta por vía intravenosa con cualquier otro medicamento.

6.3 Periodo de validez

Frasco sin abrir: 30 meses

Después de abrir: 24 horas a 2°C - 8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador y no deberían ser normalmente más de 24 horas a 2°C - 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

El frasco sin abrir no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frasco de 100 ml, de plástico (polímero cicloolefínico) transparente cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo recubierto de fluoropolímero y una cápsula de cierre de aluminio/polipropileno con una lengüeta.

Aclasta se presenta como envases conteniendo un frasco.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Para un único uso. Deberá descartarse cualquier parte de la solución no utilizada. Sólo deberá utilizarse la solución transparente y libre de partículas y de coloración.

La solución, si se ha refrigerado, deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

Durante la preparación de la perfusión deberán seguirse técnicas asépticas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

I -