

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Macugen 0,3 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa monodosis, precargada con 1,65 mg de pegaptanib de sodio, correspondiente a 0,3 mg de la forma del ácido libre del oligonucleótido, en un volumen nominal de 90 microlitros.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Macugen está indicado para el tratamiento de la degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad (DMAE) (ver epígrafe 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

PARA USO INTRAVÍTREO EXCLUSIVAMENTE.

El tratamiento con Macugen es únicamente para inyección intravítrea, y debe ser administrado solamente por oftalmólogos que tengan experiencia en inyecciones intravítreas.

Macugen 0,3 mg debe ser administrado una vez cada seis semanas (9 inyecciones por año) mediante una inyección intravítrea en el ojo afectado.

Antes de su administración, Macugen debe ser inspeccionado visualmente para comprobar si hay partículas en suspensión y decoloración (ver epígrafe 6.6).

Se debe realizar el procedimiento de inyección bajo condiciones asépticas que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de llevar a cabo el procedimiento de inyección intravítrea, se debe evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver epígrafe 4.4). Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

Después de la inyección, se han observado casos de elevación transitoria de la presión intraocular en pacientes tratados con Macugen. Por ello, debe realizarse un seguimiento de la perfusión de la cabeza del nervio óptico y de la presión intraocular. Asimismo, se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes por si hubiera una endoftalmitis en las dos semanas posteriores a la inyección. Se debe instruir a los pacientes en la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (ver epígrafe 4.4).

Poblaciones específicas de pacientes:

Insuficiencia hepática:

Macugen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

No obstante, no es necesaria ninguna consideración especial en esta población (ver epígrafe 5.2).

Insuficiencia renal:

Macugen no ha sido suficientemente estudiado en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. No es necesaria ninguna consideración especial en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min (ver epígrafe 5.2).

Niños y adolescentes

Macugen no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, el uso en niños y adolescentes no está recomendado.

Ancianos:

No es necesaria ninguna consideración especial.

Sexo:

No es necesaria ninguna consideración especial

4.3 Contraindicaciones

Infección ocular o periocular activa o sospecha de éstas.
Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tal y como se puede esperar de la administración de inyecciones intravítreas, se pueden observar aumentos transitorios en la presión intraocular. Por lo tanto, se debe verificar la perfusión de la cabeza del nervio óptico, debiéndose monitorizar el aumento de la presión intraocular adecuadamente después de cada inyección.

Tras la administración de las inyecciones de pegaptanib, se pueden producir hemorragias intravítreas de forma inmediata (el día de la inyección) o con posterioridad.

Los procedimientos de inyección intravítrea se asocian con un riesgo de endoftalmitis; en los ensayos clínicos con Macugen, la incidencia de endoftalmitis fue del 0,1 % por inyección.

Durante la etapa post-comercialización se han observado casos de anafilaxia/reacciones anafilactoides, incluyendo angioedema, en las horas siguientes al procedimiento de administración intravítrea con pegaptanib. En ninguno de estos casos se ha establecido una relación directa con Macugen, con otros medicamentos administrados como parte del procedimiento de preparación de la inyección, o con otros factores.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción de Macugen con otros medicamentos. Pegaptanib se metaboliza mediante nucleasas, por lo que no son previsibles interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450.

En dos estudios clínicos exploratorios realizados en pacientes que recibieron Macugen solo o en combinación con Terapia Fotodinámica (TFD) no se observó ninguna diferencia significativa en la farmacocinética plasmática de pegaptanib.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen estudios de pegaptanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes, si bien han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémicos elevados (ver epígrafe 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Se estima que la exposición sistémica a pegaptanib sea muy baja después de la administración ocular. No obstante, Macugen debe

ser empleado durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si Macugen se excreta por la leche materna. No se recomienda el uso de Macugen durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes pueden experimentar visión borrosa de forma transitoria, después de haberles administrado Macugen mediante inyección intravítrea. No deben conducir ni utilizar maquinaria hasta que estos síntomas hayan desaparecido.

4.8 Reacciones adversas

Se administró Macugen a 892 pacientes en estudios controlados durante un año (número total de inyecciones = 7.545, promedio de inyecciones/paciente = 8,5) a las dosis de 0,3, 1,0 y 3,0 mg. Las tres dosis compartieron un perfil de seguridad similar. De los 295 pacientes que fueron tratados con la dosis recomendada de 0,3 mg durante un año (número total de inyecciones = 2.478, promedio de inyecciones/paciente = 8,4), un 84% de los pacientes experimentó un acontecimiento adverso atribuido por los investigadores como relacionado con el procedimiento de inyección, un 3% de los pacientes experimentó un acontecimiento adverso grave potencialmente relacionado con el procedimiento de inyección, y un 1% experimentó un acontecimiento adverso que conllevó la interrupción del tratamiento del estudio y que fue potencialmente relacionado con el procedimiento de inyección. Un 27% de los pacientes experimentó un acontecimiento adverso atribuido por los investigadores como relacionado con el medicamento en estudio. Dos pacientes (0,7%) experimentaron acontecimientos adversos graves relacionados potencialmente con el medicamento en estudio. Uno de ellos presentó un aneurisma aórtico; el otro tuvo un desprendimiento de retina y una hemorragia retiniana, que conllevaron la interrupción del tratamiento.

Los acontecimientos adversos oculares graves notificados en pacientes tratados con Macugen incluyeron endoftalmitis (12 casos, 1%), hemorragia retiniana (3 casos, <1%), hemorragia del vítreo (2 casos, <1%) y desprendimiento de retina (4 casos, <1%).

Los datos de seguridad que se describen a continuación son un resumen de todos los acontecimientos adversos potencialmente relacionados tanto con el procedimiento de inyección como con el medicamento, obtenidos de los 295 pacientes del grupo de tratamiento que recibió 0,3 mg. Las reacciones adversas vienen clasificadas por clase y frecuencia [(muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$)].

Trastornos psiquiátricos

poco frecuentes pesadillas, depresión

Trastornos del sistema nervioso

frecuentes cefalea

Trastornos oculares

Estas reacciones adversas oculares fueron consideradas como potencialmente relacionadas con el tratamiento con Macugen (bien debidas al procedimiento de inyección o bien debidas a Macugen), estando la mayoría consideradas como relacionadas con el procedimiento de la inyección.

muy frecuentes	inflamación de la cámara anterior, dolor ocular, aumento de la presión intraocular, queratitis puntiforme, partículas flotantes en el vítreo y opacidades del vítreo
frecuentes	sensación anormal en el ojo, catarata, hemorragia conjuntival, hiperemia conjuntival, edema conjuntival, conjuntivitis, distrofia corneal, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio de la córnea, edema corneal, ojo seco, endoftalmitis, secreción ocular,

	inflamación ocular, irritación ocular, prurito ocular, ojo rojo, hinchazón ocular, edema palpebral, lagrimación aumentada, degeneración macular, midriasis, molestia ocular, hipertensión ocular, hematoma periorbital, fotofobia, fotopsia, hemorragia retiniana, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deterioro visual, desprendimiento del cuerpo vítreo y trastorno del cuerpo vítreo
poco frecuentes	astenopia, blefaritis, conjuntivitis alérgica, depósitos corneales, hemorragia ocular, prurito palpebral, queratitis, hemorragia del vítreo, reflejo pupilar alterado, abrasión corneal, exudados retinianos, ptosis palpebral, cicatriz retiniana, chalazión, erosión corneal, disminución de la presión intraocular, reacción en la zona de inyección, vesículas en la zona de inyección, desprendimiento de retina, alteración corneal, oclusión arterial retiniana, desgarro retiniano, ectropión, trastorno de los movimientos oculares, irritación palpebral, hifema, trastorno pupilar, trastorno del iris, ictericia ocular, uveítis anterior, depósito en el ojo, iritis, excavación del nervio óptico, deformidad pupilar, oclusión venosa retiniana y prolapso del vítreo

Trastornos del oído y del laberinto

poco frecuentes	sordera, enfermedad de Ménière agravada, vértigo
-----------------	--------------------------------------------------

Trastornos cardíacos

poco frecuentes	palpitaciones
-----------------	---------------

Trastornos vasculares

poco frecuentes	hipertensión, aneurisma aórtico
-----------------	---------------------------------

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

frecuentes	rinorrea
poco frecuentes	nasofaringitis

Trastornos gastrointestinales

poco frecuentes	vómitos, dispepsia
-----------------	--------------------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

poco frecuentes	dermatitis de contacto, eczema, cambios de color del pelo, erupción cutánea, prurito, sudoración nocturna
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

poco frecuentes	dolor de espalda
-----------------	------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

poco frecuentes	fatiga, escalofríos, dolor a la palpación, dolor de pecho, enfermedad de tipo gripal
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Exploraciones complementarias

poco frecuentes	incremento de la actividad de la gamma-glutamyltransferasa
-----------------	------------------------------------------------------------

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

poco frecuentes	abrasión
-----------------	----------

Trescientos setenta y cuatro (374) pacientes recibieron un tratamiento continuo con Macugen durante un periodo de 2 años (128 a 0,3 mg, 126 a 1 mg, y 120 a 3 mg). Los datos de seguridad globales fueron concordantes con los datos de seguridad a un año, no detectándose ninguna nueva señal de seguridad. En los 128 pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,3 mg durante 2 años (número total de inyecciones en el segundo año = 913, promedio de inyecciones en el segundo año = 6,9), no

hubo ningún aumento significativo en la frecuencia de acontecimientos adversos en comparación con los que se vieron durante el primer año.

Experiencia post-comercialización: raramente se han notificado casos de anafilaxia/reacciones anafilactoides, incluyendo angioedema, en las horas siguientes a la administración de pegaptanib junto con otros medicamentos que forman parte del procedimiento de preparación de la inyección (ver epígrafes 4.2 y 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha descrito casos de sobredosis con Macugen en los ensayos clínicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Otros oftalmológicos, código ATC: S01XA17.

Pegaptanib es un oligonucleótido modificado y pegilado que liga con una especificidad y afinidad altas al Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF₁₆₅) extracelular, inhibiendo su actividad. El VEGF es una proteína secretada que induce la angiogénesis, la permeabilidad vascular y la inflamación; se cree que todos estos procesos contribuyen a la progresión de la forma exudativa (húmeda) de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). El VEGF₁₆₅ es la isoforma de VEGF que está implicada de forma preferencial en la neovascularización ocular patológica. En animales, la inhibición selectiva con pegaptanib se mostró tan eficaz en suprimir la neovascularización patológica como en la inhibición de todas las isoformas del VEGF. No obstante, pegaptanib no afectó la vasculatura normal mientras que la inhibición de todas las isoformas del VEGF sí que lo hizo. Se ha demostrado que se reduce el crecimiento del tamaño medio de lesión total, el tamaño de la neovascularización coroidea (tamaño NVC) y el tamaño del exudado de fluoresceína, en los pacientes con DMAE que fueron tratados con Macugen.

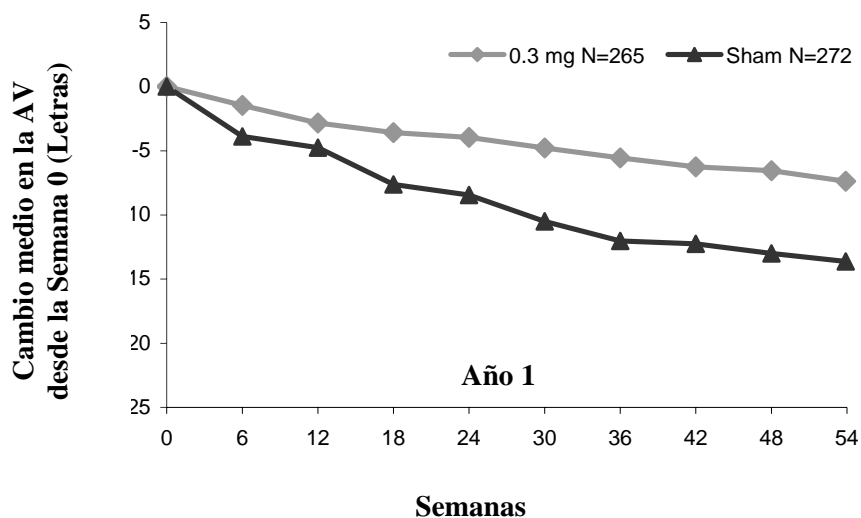
Pegaptanib fue estudiado en dos ensayos aleatorizados, controlados, doble ciego y de idéntico diseño (EOP1003; EOP1004) en pacientes con DMAE neovascular. Se trató un total de 1.190 pacientes [892 con pegaptanib, 298 con tratamiento simulado o *sham* (control)], con una edad media de 77 años. Los pacientes recibieron una media de entre 8,4-8,6 tratamientos de un posible total de 9 en todos los brazos de tratamiento durante el primer año.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bien el tratamiento simulado o bien dosis de 0,3 mg, 1 mg, o 3 mg de pegaptanib, administrados como inyecciones intravítreas cada 6 semanas durante un periodo de 48 semanas. Se permitió el uso de terapia fotodinámica con verteporfina (TFD) en pacientes con lesiones predominantemente clásicas a criterio de los investigadores.

En los dos ensayos se reclutaron pacientes con todos los subtipos de lesiones de DMAE neovascular (25% con predominantemente clásica, 39% con oculta no clásica y 36% con mínimamente clásica), con tamaños de lesiones de hasta 12 áreas de discos, de las cuales hasta un 50% pudieron estar constituidas por una hemorragia subretiniana y/o hasta un 25% por una cicatriz fibrótica o daño atrófico. A los pacientes se les había administrado hasta una TFD previa, y presentaban una agudeza visual inicial en el ojo del estudio de entre 20/40 y 20/320.

Al cabo de 1 año, se obtuvo un beneficio estadísticamente significativo con 0,3 mg de pegaptanib para la variable primaria de eficacia, es decir, la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras de agudeza visual (según un análisis combinado pre-especificado: 0,3mg de pegaptanib, 70% vs. tratamiento simulado, 55%, $p=0,0001$; EOP 1003: 0,3mg de pegaptanib, 73% vs. tratamiento simulado, 59%, $p=0,0105$; EOP 1004: 0,3mg de pegaptanib, 67% vs. tratamiento simulado, 52%, $p=0,0031$).

Cambio medio en la agudeza visual con el tiempo; Año 1; Análisis por ITT (LOCF)



N: número de pacientes reclutados

Se demostró un beneficio con 0,3 mg de pegaptanib, independientemente del subtipo de lesión inicial, del tamaño de lesión inicial y de la agudeza visual inicial, así como de la edad, del sexo, de la pigmentación del iris y de la utilización de TFD previa y/o al inicio del ensayo.

Al final del primer año (semana 54), 1.053 pacientes volvieron a ser aleatorizados, bien para que continuasen, bien para que interrumpiesen el tratamiento hasta la semana 102.

De forma general, se mantuvo el beneficio del tratamiento a lo largo de las 102 semanas, conservándose la agudeza visual de forma continuada en aquellos pacientes que volvieron a ser aleatorizados para continuar con pegaptanib. Los pacientes que tras la nueva aleatorización interrumpieron el tratamiento con pegaptanib después de un año, perdieron agudeza visual durante el segundo año.

Resumen de los cambios medios en la AV desde el inicio a las semanas 6, 12, 54 y 102 (LOCF)						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3-interrupción	Tratamiento (tto) simulado - tto. simulado / tto. simulado + interrupción	0,3-0,3	0,3-interrupción	Tratamiento (tto) simulado - tto. simulado / tto. simulado + interrupción
N	67	66	54	66	66	53
Cambio medio en la AV en la semana 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Cambio medio en la AV en la semana 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Cambio medio en la AV en la semana 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Cambio medio en la AV en la semana 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Los datos obtenidos durante el periodo de dos años indican que el tratamiento con Macugen debe iniciarse tan pronto como sea posible. En los estadios avanzados de la enfermedad, debe considerarse el inicio y la continuación del tratamiento con Macugen con respecto al potencial de visión útil en el ojo.

El tratamiento con Macugen administrado en los dos ojos de forma concurrente no ha sido estudiada.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Macugen más allá de los 2 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

En animales, pegaptanib se absorbe lentamente hacia la circulación sistémica desde el ojo después de una administración intravítrea. La velocidad de absorción desde el ojo es la fase limitante para la disponibilidad de pegaptanib en animales y es probable que también sea así en los seres humanos. En los humanos, la media \pm la desviación estándar de la semivida plasmática aparente de pegaptanib después de una dosis mono-ocular de 3 mg (10 veces la dosis recomendada) es de 10 ± 4 días.

Tras un periodo de 1 a 4 días después de una dosis mono-ocular de 3 mg en seres humanos, la concentración plasmática máxima media es de unos 80 ng/ml. La media del área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática frente al tiempo es aproximadamente 25 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ a esta dosis. Pegaptanib no se acumula en el plasma cuando se administra de forma intravítrea cada 6 semanas. A dosis inferiores a 0,5 mg/ojo, las concentraciones plasmáticas de pegaptanib probablemente no superan 10 ng/ml.

No se ha valorado la biodisponibilidad absoluta de pegaptanib después de la administración intravítrea en seres humanos, pero es de aproximadamente 70-100% en conejos, perros y monos.

En los animales que recibieron dosis de pegaptanib de hasta 0,5 mg/ojo en ambos ojos, las concentraciones plasmáticas fueron 0,03% a 0,15% de las alcanzadas en el humor vítreo.

Distribución/Metabolismo/Excreción:

En ratones, ratas, conejos, perros y monos, después de una administración intravenosa, pegaptanib se distribuye principalmente en el plasma y no llega a los tejidos periféricos en cantidades apreciables. A las veinticuatro horas de una administración intravítrea de una dosis radiomarcada de pegaptanib en ambos ojos de conejos, la radioactividad fue principalmente distribuida en el humor vítreo, la retina y el humor acuoso. Tanto después de la administración intravítrea como de la intravenosa de pegaptanib radiomarcado a conejos, las concentraciones más altas de radioactividad fueron obtenidas en el riñón (excluyendo las obtenidas en el ojo tras una dosis intravítrea). En conejos, el componente nucleótido 2'-fluorouridina se encuentra en plasma y orina después de dosis únicas intravenosas e intravítreas de pegaptanib radiomarcado. Pegaptanib se metaboliza por endo- y exonucleasas. En conejos, pegaptanib es eliminado tanto en su forma inalterada como sus metabolitos, principalmente en la orina.

Poblaciones Especiales:

La farmacocinética de pegaptanib es similar tanto en pacientes mujeres y hombres, como dentro del rango de edad comprendido entre 50 y 90 años.

No se ha estudiado suficientemente el uso de pegaptanib de sodio en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 20 ml/min. Una disminución en el aclaramiento de creatinina por debajo de 20 ml/min puede asociarse con un incremento de hasta 2,3 veces el AUC de pegaptanib. No es necesaria ninguna consideración especial en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min y que sean tratados con la dosis recomendada de 0,3 mg de pegaptanib de sodio.

No se ha estudiado la farmacocinética de pegaptanib en pacientes con insuficiencia hepática. Se estima que la exposición sistémica esté dentro de un rango bien tolerado en pacientes con insuficiencia hepática, dado que se toleró bien una dosis 10 veces más alta (3 mg/ojo).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no mostraron un riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. No existe ningún estudio sobre el potencial carcinogénico de pegaptanib.

Pegaptanib no produjo toxicidad materna ni evidencias de teratogenicidad o mortalidad fetal en ratones con dosis intravenosas de 1 a 40 mg/kg/día. Se observó una reducción del peso de las crías (del 5%) y un ligero retraso en la osificación de las falanges de las patas delanteras; esto sólo tuvo lugar a unos niveles de exposición (calculados en base al AUC) 300 veces superiores a los que se estiman en el ser humano. Por lo tanto, se considera que estos hallazgos tienen una relevancia clínica limitada. En el grupo que recibió 40 mg/kg/día, las concentraciones de pegaptanib en el líquido amniótico fueron un 0,05% de las concentraciones plasmáticas maternas. No hay estudios de toxicidad reproductiva en conejos.

No hay datos disponibles para evaluar los índices de fertilidad o de apareamiento entre machos y hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Fosfato monobásico de sodio monohidratado
Fosfato dibásico de sodio heptahidratado
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Macugen se comercializa en un envase de un solo uso. Cada envase contiene 2 bolsas en un estuche. Una bolsa contiene una jeringa precargada de vidrio Tipo I, de 1 ml. La jeringa viene sellada con el tapón del émbolo, que es de goma de bromobutilo cubierto de *Flurotec*. La jeringa tiene una aguja prefijada de 27G, con un tapón rígido, consistente en un tapón de goma natural con un recubrimiento rígido de plástico. La segunda bolsa contiene un émbolo de poliestireno y una pestaña de seguridad.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Macugen es para un solo uso. No debe utilizarse Macugen si la solución está turbia, si se observan partículas en suspensión o si existiera cualquier evidencia de daño en la jeringa.

Es necesario fijar el émbolo de poliestireno enroscado al tapón de goma dentro del tubo de la jeringa. Se proporciona una pestaña de seguridad para facilitar el manejo de la jeringa durante la administración.

Antes de la administración, debe quitarse el tapón de la jeringa de forma que permita la administración del producto. Debe comprobarse que la jeringa con la aguja ya insertada, y colocada en posición vertical, no tiene burbujas en el interior. Si las tuviera, deben darse unos golpecitos suaves con un dedo a la jeringa hasta que las burbujas suban a la parte superior de la misma. Posteriormente, debe empujarse el émbolo suavemente con el fin de forzar a salir las burbujas fuera de la jeringa.

Macugen debe ser conservado en nevera. La solución que va a ser administrada debe dejarse que alcance la temperatura ambiente antes de ser inyectada. Se debe desechar Macugen si se ha mantenido a temperatura ambiente durante un periodo superior a dos semanas. Para evitar la contaminación, no debe extraerse la jeringa de Macugen de la bolsa hasta que se haya preparado al paciente para la inyección.

La eliminación de los productos no utilizados o del material de desecho se realizará de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/325/001

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

31/01/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2006