

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO MODIFICADO DEL ESTADO MIEMBRO DE REFERENCIA

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 7(5) sobre genotropina y nombres relacionados. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

<Marca de fantasía>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Somatropina (D.C.I.) ADN recombinante – derivado de hormona de crecimiento humana producida por E. coli.

<Será cumplimentado según proceda>

Ver excipientes, sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

<Vial de doble cámara con un polvo blanco en el compartimento anterior y una solución clara en el posterior.>

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Niños

Trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento y trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (altura actual <-2,5 DE y ajuste de altura respecto a los progenitores de <-1 DE) en niños nacidos pequeños para su edad gestacional (SGA) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento <0 DE durante el último año) a los 4 años o posteriormente. Síndrome de Prader-Willi (SPW), para mejorar el crecimiento y la composición corporal. El diagnóstico del Síndrome de Prader-Willi deberá ser confirmado mediante prueba genética adecuada.

Adultos

<Marca de fantasía> está indicado en terapia sustitutiva en adultos con un déficit marcado de hormona de crecimiento. Los pacientes con marcado déficit de hormona de crecimiento en la edad adulta están clasificados como pacientes con enfermedad hipotalámico-hipofisaria con al menos otro déficit conocido hormonal hipofisario (no siendo el de prolactina). En estos pacientes se deberá realizar un test de estimulación dinámica para diagnosticar o excluir un déficit de hormona de crecimiento. En pacientes con déficit aislado de hormona de crecimiento instaurado en la infancia (sin evidencia de enfermedad hipotalámica-pituitaria o radiación craneal), se recomienda realizar dos tests de estimulación dinámica, excepto en aquellos pacientes con concentraciones bajas del factor de crecimiento tipo Insulina I (IGF-I) (<2 SDS) en los que deberá realizarse un sólo test. El punto de corte del test de estimulación dinámica deberá ser estricto.

4.2 Posología y forma de administración

La dosificación y el programa de administración deberán ser individualizados.

La inyección debe administrarse por vía subcutánea y el lugar de inyección deberá variarse para evitar lipoatrofia.

Trastornos del crecimiento debido a secreción insuficiente de hormona de crecimiento en niños: Generalmente se recomienda una dosis de 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal y día o 0,7-1,0 mg/m² de superficie corporal y día. Se han utilizado dosis superiores.

Síndrome de Prader-Willi, para mejorar el crecimiento y la composición corporal: En general, se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso corporal y día o 1,0 mg/m² de superficie corporal y día. No se deberá exceder de una dosis diaria de 2,7 mg. El tratamiento no deberá ser utilizado en niños con una velocidad de crecimiento inferior a 1 cm por año y próximos al cierre de la epífisis.

Trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner: se recomienda una dosis de 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal y día o 1,4 mg/m² de superficie corporal y día.

Trastorno del crecimiento debido a Insuficiencia renal crónica: se recomienda una dosis de 1,4 mg/m² de superficie corporal y día (aproximadamente 0,045-0,050 mg/kg de peso y día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Una corrección de la dosis puede ser necesaria después de 6 meses de tratamiento.

Trastorno del crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional (SGA): normalmente se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg peso y día (1 mg/m² de superficie corporal y día) hasta alcanzar la altura final (ver sección 5.1). El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año de tratamiento si la DE de velocidad de crecimiento está por debajo de +1. El tratamiento deberá interrumpirse si la velocidad de crecimiento es <2 cm/año y, en caso de necesitar confirmación, la edad ósea es de >14 años (niñas) o >16 años (niños), correspondiente al cierre de las placas de crecimiento epifisario.

Posología recomendada en pacientes pediátricos

	mg/kg peso corporal	mg/m ² superficie corporal
	dosis diaria	dosis diaria
Deficiencia H.C. en niños	0,025-0,035	0,7-1,0
Síndrome de Prader-Willi en niños	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045-0,050	1,4
Insuficiencia renal crónica	0,045-0,050	1,4
Niños nacidos pequeños para su edad gestacional (SGA)	0,035	1,0

Deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes adultos: La terapia deberá comenzar con una dosis baja, 0,15-0,3 mg por día. La dosis deberá ser aumentada gradualmente según las necesidades individuales del paciente, determinada de acuerdo con la concentración del factor de crecimiento I tipo Insulina (IGF-I). El fin del tratamiento debería alcanzar concentraciones de IGF-I dentro de 2 SDS de la edad media corregida. Los pacientes con concentración normal de IGF-I al comienzo del tratamiento deberán recibir hormona de crecimiento hasta alcanzar un nivel de IGF-I dentro del rango superior normal, sin exceder los 2 SDS. La respuesta clínica y los efectos secundarios podrán ser también utilizados como guía para la determinación de la dosis. La dosis diaria de mantenimiento no deberá exceder de 1,0 mg por día. Las mujeres pueden necesitar dosis más elevadas que los hombres, en aquellos que muestren un aumento de sensibilidad IGF-I en el tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas que estén recibiendo terapia de sustitución estrogénica oral, estén infra-dosificadas, mientras que los hombres estén sobre-dosificados. Por tanto, la precisión de dosificación de hormona de crecimiento deberá ser controlada cada 6 meses. Dado que la producción de hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, las dosis requeridas de <Marca de fantasía> pueden reducirse. Se deberá utilizar la dosis mínima eficaz.

4.3 Contraindicaciones

<Marca de fantasía> no debe administrarse cuando se observen signos de actividad tumoral y el tratamiento antitumoral deberá haber finalizado antes de iniciar esta terapia.

<Marca de fantasía> no se administrará para fomentar el crecimiento en los niños con epífisis ya cerradas.

Los pacientes con enfermedad aguda en fase crítica que sufran complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, fallo respiratorio agudo o condiciones similares, no deberán ser tratados con <Marca de fantasía>. (Para pacientes en tratamiento con terapia sustitutiva, ver punto 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El diagnóstico y la terapia con <Marca de fantasía> deberá ser iniciado y monitorizado por médicos convenientemente cualificados y con experiencia en el diagnóstico y seguimiento de pacientes en la indicación terapéutica correspondiente.

No aplicable a Miniquick

La miositis es un efecto adverso muy raro que puede estar relacionado con el conservante m-cresol. En caso de mialgia o dolor intenso en el lugar de la inyección, deberá considerarse la posibilidad de miositis y, una vez confirmada, deberá utilizarse una presentación de <Marca de fantasía> sin conservante.

Somatropina puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglicemia. Por ello, deberá observarse cualquier evidencia de intolerancia a la glucosa en los pacientes en tratamiento con dicha hormona. En raras ocasiones y como consecuencia de la terapia con somatropina, los pacientes pueden llegar a cumplir los criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo II. En la mayoría de los casos en los que esto ha sucedido, existían factores de riesgo tales como obesidad (incluidos pacientes obesos con Síndrome de Prader-Willi), antecedentes familiares, tratamiento con esteroides o una intolerancia a la glucosa preexistente al tratamiento con somatropina. En pacientes con diabetes mellitus manifiesta, al iniciar la terapia con somatropina se podría precisar un ajuste de la terapia antidiabética.

Durante el tratamiento con somatropina, se ha observado un aumento de la conversión de T4 a T3 que puede causar una reducción de las concentraciones en suero de T4 y un incremento de las concentraciones T3 séricas. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica se han mantenido en los rangos de referencia en sujetos sanos. Los efectos de somatropina sobre los niveles de la hormona tiroidea pueden ser de relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo central subclínico en los que teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. Por el contrario, en pacientes que reciban terapia sustitutiva con tiroxina, puede producirse hipertiroidismo leve. Es por tanto particularmente aconsejable comprobar la función tiroidea después de comenzar el tratamiento con somatropina y después de los ajustes de dosis.

En los enfermos con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedades malignas se recomienda prestar atención a los signos de recaída de la tumoración.

En los pacientes con trastornos endocrinos, incluida la deficiencia de hormona de crecimiento, es más frecuente observar una epifisiolisis de cadera que en la población general. Por eso, hay que realizar una exploración clínica de las cojeras infantiles durante el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea grave o recidivante, problemas visuales, náuseas y/o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo de ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, debe considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender

el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal ha remitido. Sin embargo, la experiencia clínica ha demostrado que a menudo es posible una reinstauración del tratamiento sin recurrencia de hipertensión intracraneal. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar atentamente la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal.

La experiencia en pacientes mayores de 60 años es limitada.

En pacientes con síndrome de Prader-Willi, el tratamiento deberá ser siempre combinado con una dieta baja en calorías.

Dado que la escoliosis es frecuente en pacientes con SPW y puede acentuarse durante períodos rápidos de crecimiento en cualquier niño, se deberán monitorizar los signos de escoliosis durante el tratamiento con hormona de crecimiento. No obstante, no se ha observado un aumento en la incidencia o gravedad de escoliosis originado por la hormona de crecimiento.

La experiencia en tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con Síndrome de Prader-Willi es limitada.

Antes de comenzar el tratamiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional, se deberán descartar otros problemas médicos o tratamientos que pudieran ser causa del trastorno de crecimiento.

En niños SGA se recomienda comprobar la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas, antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente realizar controles anuales. En pacientes con riesgo añadido por diabetes mellitus (p. ej., antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis negricans), se deberán realizar pruebas de tolerancia a la glucosa oral (OGTT). En caso de diabetes ya establecida, no se deberá administrar la hormona de crecimiento.

En niños SGA se recomienda comprobar los niveles de IGF-I antes de comenzar el tratamiento, repitiendo los análisis dos veces al año. Si en repetidos controles, los niveles de IGF-1 estuvieran por encima de +2 DE, en comparación con los valores de referencia respecto a edad y estado de pubertad, se puede tener en cuenta la relación IGF-1/IGFBP-3 para considerar el ajuste de dosis.

La experiencia de inicio de tratamiento en pacientes SGA cercano al inicio de la pubertad es limitada. Por tanto, no se recomienda comenzar el tratamiento cercano al inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con Síndrome de Silver-Russell es limitada.

Si el tratamiento se interrumpe antes de alcanzar la altura final, se puede perder parte de la altura ganada al tratar con hormona de crecimiento a niños SGA.

En insuficiencia renal crónica, antes de iniciar el tratamiento, la función renal deberá estar por debajo del 50% de lo normal. Para verificar los trastornos de crecimiento, el crecimiento debería evaluarse durante un año antes de iniciar el tratamiento. Durante este periodo, se deberá haber establecido tratamiento conservador para la insuficiencia renal crónica (que incluye control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional) y mantenerlo durante la terapia.

El tratamiento deberá interrumpirse en caso de trasplante renal.

Hasta la fecha, no hay datos disponibles sobre la altura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con *<Marca de fantasía>*.

Se han estudiado los efectos de *<Marca de fantasía>* sobre la recuperación de pacientes adultos críticamente enfermos, en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos con complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue superior en pacientes tratados diariamente con 5,3 u 8 mg de *<Marca de fantasía>*, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 42% vs 19%. En base a esta información, este tipo de pacientes no deberán ser tratados con *<Marca de*

fantasía>. Dado que no existe información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva de hormona de crecimiento en pacientes críticamente enfermos, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deberán ser considerados sobre la base de los riesgos potenciales.

En todos los pacientes que desarrollen algún otro tipo de enfermedad aguda en fase crítica o similar, el posible beneficio del tratamiento con <Marca de fantasía> deberá ser sopesado en relación con el riesgo potencial que implica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, sugieren que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos conocidos que se metabolizan por las isoenzimas de citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por citocromo P450 3A4 (esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede ser aumentado de forma especial, dando lugar a niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. La importancia clínica de esto se desconoce. Ver también punto 4.4. para información relacionada con diabetes mellitus y trastornos tiroideos y punto 4.2. para el establecimiento de terapia estrogénica oral sustitutiva.

4.6 Embarazo y lactancia

No existe experiencia clínica sobre el uso de <Marca de fantasía> en mujeres embarazadas. Los datos experimentales animales son incompletos. El tratamiento con <Marca de fantasía> se interrumpirá en cuanto se detecte el embarazo.

Durante un embarazo normal los niveles de hormona de crecimiento hipofisaria caen de forma marcada después de 20 semanas de gestación, siendo sustituidas casi totalmente por la hormona de crecimiento placentaria a las 30 semanas. En vista de ello, no es probable que la terapia sustitutiva continuada con somatropina sea necesaria durante el tercer trimestre de embarazo, en mujeres con deficiencia de hormona de crecimiento.

Se desconoce si la somatropina es excretada en la leche materna, aunque es muy improbable la absorción de la proteína intacta en el tracto gastrointestinal del lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Somatropina no influye en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por una disminución del volumen extracelular. Cuando se instaura el tratamiento con somatropina este déficit se corrige rápidamente. En los pacientes adultos, los efectos secundarios relacionados con la retención de líquidos, tales como edema periférico, rigidez en las extremidades, artralgia, mialgia y parestesia, son frecuentes. En general, estos efectos secundarios son suaves a moderados, surgen durante los primeros meses de tratamiento y desaparecen de forma espontánea o con reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad del paciente, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el momento del inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. En los niños, estos efectos adversos son infrecuentes.

En niños son frecuentes las reacciones locales transitorias en la piel en el lugar de la inyección.

Se han reportado raros casos de diabetes mellitus tipo II.

Se han reportado casos raros de hipertensión intracraneal benigna.

El síndrome del túnel carpiano es un efecto poco común entre los adultos.

La somatropina ha producido un aumento en la formación de anticuerpos en aproximadamente un 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no se han asociado cambios clínicos con su formación.

Neoplasmas, benignos y malignos

Muy raros (<1/10.000): Leucemia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes (>1/100, <1/10): Formación de anticuerpos

Trastornos endocrinos

Raros (>10.000, <1/1.000): Diabetes mellitus tipo II

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes (>1/100, <1/10): En adultos, parestesia

Nada frecuentes (<1/1.000, <1/100): En adultos, síndrome del túnel carpiano. En niños, parestesia

Raros (>10.000, <1/1.000): Hipertensión intracraneal benigna

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Frecuentes (>1/100, <1/10): En niños, reacciones locales transitorias en la piel

Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y de huesos

Frecuentes (>1/100, <1/10): En adultos, rigidez en las extremidades, artralgia, mialgia

Nada frecuentes (<1/1.000, <1/100): En niños, rigidez en las extremidades, artralgia, mialgia

Trastornos generales y en el lugar de administración

Frecuentes (>1/100, <1/10): En adultos, edema periférico

Nada frecuentes (<1/1.000, <1/100): En niños, edema periférico

Se ha reportado que somatropina reduce los niveles de cortisol en suero, posiblemente por afectar a las proteínas portadoras o por aumento del aclaramiento hepático. La importancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia sustitutiva con corticosteroides deberá ser optimizada antes de iniciar el tratamiento con <Marca de fantasía>.

Se han reportado casos muy raros de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

4.9 Sobre dosificación

No se conoce ningún caso de sobre dosificación ni de intoxicación.

La sobre dosificación aguda podría causar, en principio, hipoglucemia y posteriormente hiperglucemia. La sobre dosificación a largo plazo produce los signos y síntomas conocidos del exceso de la hormona de crecimiento humana.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: H01A C01

La somatropina es una potente hormona metabólica de importancia para el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. En niños con hormona de crecimiento endógena inadecuada, la somatropina estimula el crecimiento lineal y aumenta la tasa de crecimiento. En adultos, así como en

niños, la somatropina mantiene una composición corporal normal incrementando la retención de nitrógeno y estimulando el crecimiento del músculo esquelético, así como movilizándolo la grasa corporal. El tejido adiposo visceral responde de forma especial a la somatropina. Además del incremento de la lipólisis, la somatropina disminuye la absorción de triglicéridos en los depósitos adiposos del cuerpo. Las concentraciones séricas de IGF-I (factor de crecimiento tipo insulina) y de IGFBP3 (proteína transportadora del factor de crecimiento tipo insulina) son incrementadas por la somatropina. Además, se han demostrado las siguientes acciones:

- **Metabolismo lipídico:** La somatropina actúa sobre los receptores hepáticos de colesterol LDL y afecta al perfil de lípidos plasmáticos y lipoproteínas. En general, la administración de somatropina a pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento causa una reducción en los niveles séricos de colesterol LDL y apolipoproteína B. También puede observarse una reducción de colesterol total plasmático.
- **Metabolismo de los hidratos de carbono:** La somatropina aumenta la insulina pero normalmente no varía la glucosa en sangre en ayunas. Los niños con hipopituitarismo pueden experimentar hipoglucemia en ayunas. La somatropina puede invertir esta situación.
- **Metabolismo del agua y mineral:** La deficiencia de hormona de crecimiento está asociada a la disminución del volumen plasmático y extracelular. Ambos aumentan rápidamente después del tratamiento con somatropina. La somatropina causa retención de sodio, potasio y fósforo.
- **Metabolismo óseo:** La somatropina estimula la producción de masa ósea esquelética. La administración de somatropina a largo plazo a pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento con osteopenia produce un aumento del contenido mineral óseo y densidad ósea en las partes del cuerpo que soportan peso.
- **Capacidad física:** La fuerza muscular y la capacidad de ejercicio físico mejoran después del tratamiento con somatropina. La somatropina también incrementa el gasto cardíaco pero el mecanismo no ha quedado todavía aclarado. Una disminución en la resistencia vascular periférica puede contribuir a este efecto.

En ensayos clínicos realizados en niños con trastornos del crecimiento, de talla baja, nacidos pequeños para su edad gestacional (SGA), se han utilizado dosis de 0,033 y 0,067 mg/kg de peso/día para el tratamiento hasta alcanzar la altura final. En 56 pacientes que recibieron tratamiento continuo y alcanzaron (cercana) la altura final, la variación media de altura al comienzo del tratamiento fue +1,90 DE (0,033 mg/kg peso por día) y +2,19 DE (0,067 mg/kg de peso por día). Los datos bibliográficos de niños SGA no tratados sin una recuperación de altura espontánea inicial, sugieren un crecimiento tardío de 0,5 DE. Los datos de seguridad a largo plazo son todavía limitados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de <Marca de fantasía> administrado subcutáneamente es de aproximadamente un 80% tanto en sujetos sanos como en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento. Una dosis subcutánea de 0,035 mg/kg de <Marca de fantasía> origina unos valores plasmáticos de C_{max} y t_{max} en el rango de 13-35 ng/ml y 3-6 horas respectivamente,

Eliminación

La vida media final de <Marca de fantasía> después de administración intravenosa en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento es de alrededor 0,4 horas. Sin embargo, después de administración subcutánea, se alcanzan vidas medias de 2-3 horas. La diferencia observada es probablemente debida a la absorción más lenta en el lugar de inyección subcutánea.

Grupos de población

La biodisponibilidad absoluta de <Marca de fantasía> parece ser similar tanto en hombres como en mujeres tras administración subcutánea.

La información sobre la farmacocinética de <Marca de fantasía> en la población geriátrica y pediátrica, en razas diferentes y en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca falta o es incompleta.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado efectos clínicamente relevantes en estudios relacionados con toxicidad general, tolerancia local y toxicidad reproductiva.

Los estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo sobre mutaciones genéticas e inducción de aberraciones cromosómicas han sido negativos.

Se ha observado un aumento de la fragilidad cromosómica en un estudio in vitro en los linfocitos de pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con somatropina y posterior a la adición de bleomicina, fármaco radio mimético. La significación clínica de este hallazgo no está clara.

En otro estudio no se encontró un incremento de anomalías cromosómicas en los linfocitos de pacientes sometidos a terapia con somatropina a largo plazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

<Será cumplimentado según proceda>

6.2 Incompatibilidades

<Será cumplimentado según proceda>

6.3 Periodo de validez

<Será cumplimentado según proceda>

6.4 Precauciones especiales de conservación

<Será cumplimentado según proceda>

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

<Será cumplimentado según proceda>

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

<Será cumplimentado según proceda>

- 7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN**
- 8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- 9. FECHA DE REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**
- 10. FECHA DE REVISIÓN DE LA FICHA TÉCNICA**