

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HARTMANN BRAUN

Solución para perfusión intravenosa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 ml de solución contienen:

a) Principios activos

Lactato de sodio	312 mg
Cloruro de sodio	600 mg
Cloruro de potasio	40 mg
Cloruro de calcio (2H ₂ O)	27 mg

Composición iónica:

Ión sodio: 131 mmol/l (131 meq/l)

Ión calcio: 1,8 mmol/l (3,6 meq/l)

Ión cloruro: 112 mmol/l (112 meq/l)

Ión lactato: 28 mmol/l (28 meq/l)

Ión potasio: 5,4 mmol/l (5,4 meq/l)

Osmolaridad teórica: 277 mosm/l

pH: 5,0-7,0

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.11

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente e incolora, sin partículas visibles, estéril y apirógena

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Reposición hidroelectrolítica del fluido extracelular, como en estados de deshidratación con pérdida de electrolitos o en intervenciones quirúrgicas.
- Reposición del volumen plasmático a corto plazo en estados de shock hipovolémico (hemorragias, quemaduras y otros problemas que provoquen pérdidas del volumen circulatorio) o hipotensión.
- Estados de acidosis metabólica leve o moderada (excepto acidosis láctica).
- Vehículo para la administración de medicamentos compatibles

4.2. Posología y forma de administración

Hartmann Braun se administrará por vía intravenosa

Se tendrá que vigilar el balance hídrico, los electrolitos séricos y el equilibrio ácido-base antes y durante la administración, con especial atención al sodio sérico en pacientes que presenten un aumento de la liberación no osmótica de vasopresina (síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, SIADH) y en pacientes que reciban medicación concomitante con agonistas de la vasopresina debido al riesgo de hiponatremia hospitalaria (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8). La vigilancia del sodio sérico es especialmente importante con las soluciones hipotónicas.

Tonicidad de Solución Hartmann Braun: 277 mOsm/l.

Dosis recomendada

La dosis y pauta de administración depende de la edad, del peso corporal y del estado clínico del paciente y de la terapia concomitante.

En adultos la dosificación recomendada oscila de 500 ml a 3 litros cada 24 horas

Dosis máxima diaria

Hasta 40 ml por kg de peso corporal.

Velocidad de infusión

La velocidad de infusión y el volumen infundido dependen de la edad, el peso y el cuadro clínico (p. ej., quemaduras, cirugía, lesión en la cabeza, infecciones); el médico responsable, con experiencia en tratamientos pediátricos con soluciones para perfusión intravenosa, debe decidir sobre la necesidad de tratamiento concomitante (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Normalmente, la velocidad de infusión no debe exceder los siguientes valores: 5 ml por kg de peso corporal por hora, correspondientes a 1,7 gotas por kg de peso corporal por minuto.

Si se utiliza como solución vehículo o soporte de otros medicamentos, deben tenerse en cuenta las instrucciones de uso del fármaco añadido.

Bebés y niños

La dosificación recomendada oscila de 20 a 100 ml por kilo cada 24 horas.

Ancianos

De acuerdo con los requerimientos individuales en cada caso.

Forma de administración

Hartmann Braun debe administrarse por vía intravenosa mediante perfusión utilizando un equipo estéril y apirógeno.

Pautas generales sobre la administración de fluidos y de electrolitos:

Normalmente, son necesarios 30 ml de solución por kg de peso corporal por día para cubrir los requerimientos de fluidos fisiológicos básicos. En pacientes post-operatorios o en cuidados intensivos, dado que los requerimientos son mayores, es necesario incrementar la dosificación hasta aproximadamente 40 ml/kg peso corporal.

Deben compensarse las pérdidas adicionales (p.ej., fiebre, diarrea, fistulas, vómitos, etc.) en una administración prolongada adaptada individualmente.

Los requerimientos reales e individuales dependen de las determinaciones adecuadas del equilibrio electrolítico y de la monitorización en cada caso (p.ej., concentraciones plasmáticas, excreción urinaria, osmolaridad en suero y orina, determinación de sustancias excretadas).

4.3. Contraindicaciones

Esta solución está contraindicada en pacientes que presenten:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- hiperhidratación extracelular o hipervolemia
- insuficiencia renal grave (con oliguria/anuria)
- fallo cardíaco no compensado
- hipercaliemia
- hipernatremia
- hipercalcemia
- hipercloremia
- alcalosis metabólica
- acidosis metabólica grave
- acidosis láctica
- insuficiencia hepatocelular grave o metabolismo de lactatos deteriorado
- edema general o cirrosis ascítica

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La perfusión de volúmenes grandes precisará una vigilancia especial en pacientes con insuficiencia cardíaca o pulmonar y en pacientes con liberación no osmótica de vasopresina (incluido SIADH), debido al riesgo de hiponatremia hospitalaria (ver más adelante).

Hiponatremia

Los pacientes con liberación no osmótica de vasopresina (p. ej., en presencia de estados críticos, dolor, estrés postoperatorio, infecciones, quemaduras y enfermedades del SNC), los pacientes con enfermedades del corazón, el hígado y el riñón y los pacientes expuestos a agonistas de la vasopresina (ver sección 4.5) tienen un riesgo especial de experimentar hiponatremia aguda tras la infusión de soluciones hipotónicas.

La hiponatremia aguda puede causar una encefalopatía hiponatrémica aguda (edema cerebral) caracterizada por cefalea, náuseas, convulsiones, letargo y vómitos. Los pacientes con edema cerebral tienen un riesgo especial de sufrir un daño cerebral grave, irreversible y potencialmente mortal.

Los niños, las mujeres en edad fértil y los pacientes con distensibilidad cerebral reducida (p. ej., en caso de meningitis, hemorragia intracraneal, contusión cerebral y edema cerebral) tienen un riesgo especial de edema cerebral grave y potencialmente mortal causado por una hiponatremia aguda.

Debe monitorizarse el estado clínico del paciente y los parámetros de laboratorio (electrolitos en sangre y orina así como el equilibrio ácido-base, hematocrito) durante el uso de esta solución. El nivel de potasio plasmático del paciente debe monitorizarse de forma particularmente cuidadosa en pacientes con riesgo de hipercaliemia

Las soluciones que contienen cloruro sódico deben ser administradas cuidadosamente a pacientes con hipertensión, fallo cardíaco, edema periférico o pulmonar, función renal deteriorada, preeclampsia, aldosteronismo u otras condiciones asociadas con la retención de sodio.

Las soluciones que contienen sales de potasio deben administrarse con precaución a pacientes con enfermedades cardíacas o condiciones que predispongan a la hipercaliemia, tales como la insuficiencia renal o adrenocortical, deshidratación aguda o destrucción masiva de tejidos, como ocurre en grandes quemados.

Aunque Hartmann Braun tiene una concentración de potasio similar a la concentración en plasma, ésta es insuficiente para producir un efecto beneficioso en caso de insuficiencia grave de potasio y por lo tanto no debe ser usada para este propósito.

Las soluciones que contienen sales de calcio deben administrarse con precaución a pacientes con función renal deteriorada o enfermedades asociadas con concentraciones elevadas de vitamina D como sarcoidosis. Se debe evitar en pacientes con cálculos renales cálcicos o un historial de cálculos renales.

La perfusión de Hartmann Braun puede causar alcalosis metabólica debido a la presencia de iones lactato.

Hartmann Braun puede no producir su acción alcalinizante en pacientes con insuficiencia hepática ya que el metabolismo de lactato puede estar deteriorado.

Deberá prestarse especial atención si se usa en pacientes de edad avanzada, debido a que pueden tener afectada la función renal, hepática o cardíaca.

La administración de Hartmann Braun debe realizarse con precaución en pacientes con riesgo de edema cerebral o de hipertensión intracraneal.

Hartmann Braun debe ser administrada con precaución en pacientes tratados con corticoides/esteroides o ACTH, así como en aquéllos sometidos a una terapia con digitálicos (ver 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Si se administra vía vena periférica, debe evitarse la administración continuada en el mismo lugar de inyección debido al riesgo de sufrir tromboflebitis.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En general, cualquier fármaco potencialmente nefrotóxico puede ocasionar alteraciones hidroelectrolíticas, por lo que la administración conjunta con soluciones electrolíticas como es el caso de Hartmann Braun debe ser evitada.

Interacciones relacionadas con la presencia de sodio:

Corticoides/esteroides o ACTH, los cuales están asociados con la retención de agua y sodio

Carbonato de litio, puesto que la administración de cloruro sódico acelera la excreción renal del litio, dando lugar a una disminución de la acción terapéutica de éste.

Interacciones relacionadas con la presencia de potasio:

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno), solos o en asociación)

Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) (captopril, enalapril) y, por extrapolación, los antagonistas de los receptores de angiotensina II (candesartán, telmisartán, eprosartán, irbesartán, losartán, valsartán).

Tacrólimus, ciclosporina (fármacos nefrotóxicos) debido al riesgo de provocar una hipercalemia potencialmente mortal.

El suxametonio puede potenciar los efectos adversos del potasio sobre el ritmo cardíaco y puede provocar hipercalemia.

Interacciones relacionadas con la presencia de calcio:

Glucósidos digitálicos cardiotónicos (digoxina, metildigoxina) ya que los efectos de estos fármacos pueden verse potenciados por un incremento de los niveles sanguíneos de calcio, pudiendo dar lugar a un arritmia cardíaca seria o mortal por intoxicación digitálica.

Diuréticos tiazidas (hidroclorotiazida, altizida, mebutizida, bendroflumetiazida) o vitamina D ambos hipercalcemiantes, ya que existe riesgo de hipercalcemia cuando se administran con calcio

Interacciones relacionadas con la presencia de lactato:

Fármacos ácidos tales como salicilatos, barbituratos cuyo aclaramiento renal se incrementa debido a la alcalinización de la orina que provoca el bicarbonato resultante del metabolismo del lactato

Fármacos alcalinos, como los simpaticomiméticos (efedrina, pseudoefedrina) y estimulantes (anfetamina, dexanfetamina) los cuales prolongarán la vida media por disminución de su aclaración renal, pudiendo provocar toxicidad.

Interacción con medicamentos que potencian el efecto de la vasopresina

Los siguientes medicamentos aumentan el efecto de la vasopresina, lo que hace que se reduzca la excreción renal de agua sin electrolitos y aumenta el riesgo de hiponatremia hospitalaria tras recibir un tratamiento insuficientemente equilibrado con soluciones para perfusión i.v. (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

- Los medicamentos que estimulan la liberación de vasopresina son, entre otros, los siguientes: clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 3,4-metilendioxi-N-metanfetamina, ifosfamida, antipsicóticos, narcóticos
- Los medicamentos que potencian la acción de la vasopresina son, entre otros, los siguientes: clorpropamida, AINE, ciclofosfamida
- Los análogos de la vasopresina son, entre otros, los siguientes: desmopresina, oxitocina, vasopresina, terlipresina

Otros medicamentos que se sabe que aumentan el riesgo de hiponatremia son los diuréticos en general y epilépticos como la oxcarbazepina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Siempre que la administración sea correcta y controlada no deben esperarse efectos adversos durante el embarazo ni durante el período de lactancia.

Hartmann Braun solución para perfusión intravenosa debe administrarse con especial precaución en mujeres embarazadas durante el parto y se precisará una vigilancia especial del sodio sérico en el caso de que se administre en combinación con oxitocina (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

Los datos de numerosos embarazos expuestos, que constan en la literatura científica, indican que la perfusión materna de Hartmann Braun durante el embarazo no provoca reacciones adversas en la salud del feto o del recién nacido. Tampoco existen evidencias que indiquen que la administración materna de esta solución durante el período de lactancia sea perjudicial para el lactante.

Cuando se añade una medicación, se debe considerar separadamente la naturaleza del medicamento y el uso durante el embarazo y la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. No obstante, no existe ningún indicio de que Hartmann Braun pueda afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante la administración de Hartmann Braun:

- Muy frecuentes (más de 1 de cada 10 pacientes)
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones alérgicas o síntomas anafilácticos/anafilactoides como urticaria localizada o generalizada, exantema, eritema, prurito, tumefacción cutánea.
 - Trastornos del metabolismo y de la nutrición: edema periorbitario, facial o laríngeo (edema de Quincke), alteración de los electrolitos en sangre (sodio, potasio, calcio, cloruros).
 - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Congestión nasal, tos, estornudos, broncoespasmo, disnea o dificultad respiratoria durante la administración de la solución.
- Frecuentes (más de 1 de cada 100 pero menos de 1 de cada 10)
 - Trastornos cardíacos: Opresión en el pecho, dolor de pecho con taquicardia o bradicardia, sensación de ansiedad.
 - Trastornos del metabolismo y de la nutrición: En pacientes con problemas de corazón o edema pulmonar, aumento de los líquidos corporales y fallo cardíaco.
- Poco frecuentes (más de 1 cada 1.000 pero menos de 1 de cada 100 pacientes)
 - Trastornos del sistema nervioso: Ataques de pánico y convulsiones.
 - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Asociado a la técnica de administración se puede producir fiebre, infección en el sitio de la inyección, reacción o dolor local, irritación venosa, trombosis venosa o flebitis, extendiéndose desde el sitio de inyección, extravasación e hipervolemia.
- Frecuencia no conocida
 - Hiponatremia hospitalaria*
 - Encefalopatía hiponatrémica aguda*

La hiponatremia hospitalaria puede causar un daño cerebral irreversible y la muerte debido a la aparición de una encefalopatía hiponatrémica aguda, frecuencia no conocida (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.5).

Las reacciones adversas pueden estar asociadas a los medicamentos añadidos a la solución, la naturaleza de los medicamentos añadidos puede determinar la probabilidad de cualquier otra reacción adversa.

En caso de reacciones adversas, debe interrumpirse la perfusión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede causar hiperhidratación (edema, hipervolemia), desórdenes en el balance electrolítico e inducción de un metabolismo alcalótico. En estos casos se recomienda interrumpir la administración o

disminuir la velocidad de la misma y recurrir al tratamiento sintomático. Si la función renal está comprometida puede ser necesaria la diálisis.

La sobredosis o administración demasiado rápida puede dar lugar a una sobrecarga de agua y sodio con riesgo de edema, particularmente cuando hay una excreción renal de sodio defectuosa.

La administración excesiva de potasio puede conducir al desarrollo de hipercalemia, especialmente en pacientes con la función renal deteriorada. Los síntomas incluyen parestesia de las extremidades, debilidad muscular, parálisis, arritmias cardíacas, bloqueo cardíaco, parada cardíaca y confusión mental.

La administración excesiva de sales de calcio puede conducir a hipercalcemia. Los síntomas de hipercalcemia pueden incluir anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, debilidad muscular, alteración mental, polidipsia, poliuria, nefrocalcinosis, cálculo renal y, en casos graves, arritmias cardíacas y coma. La inyección intravenosa muy rápida de sales de calcio puede provocar muchos de los síntomas de hipercalcemia, así como gusto a calcio, ardor y vasodilatación periférica. La hipercalcemia asintomática leve se resolverá habitualmente interrumpiendo la administración de calcio y con otros medicamentos contribuidores como vitamina D. Si la hipercalcemia es grave, se requiere tratamiento urgente (como ciclos de diuréticos, hemodiálisis, calcitonina, bisfosfonatos, edetato trisódico).

La administración excesiva de lactato sódico puede conducir a hipocaliemia y alcalosis metabólica, especialmente en pacientes con función renal deteriorada. Los síntomas pueden incluir cambio de carácter, cansancio, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular y latidos irregulares del corazón. Se pueden desarrollar, especialmente en pacientes hipocalcémicos, hipertonicidad muscular, espasmos musculares y tetania. El tratamiento de la alcalosis metabólica asociada con sobredosis de bicarbonato consiste principalmente en la corrección apropiada del equilibrio de fluido y electrolitos. Puede ser especialmente importante el reemplazo de calcio, cloruro y potasio.

Cuando la sobredosis se relaciona con la medicación añadida a la solución perfundida, los signos y síntomas de sobre perfusión pueden relacionarse con la naturaleza de la medicación añadida utilizada. En caso de sobredosificación accidental, se debe interrumpir el tratamiento y observar al paciente por si aparecen los síntomas y signos relacionados con el medicamento administrado. Si es necesario, tomar las medidas sintomáticas y de soporte que sean adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Este producto pertenece al grupo terapéutico (código ATC): BO5 B01.” Soluciones intravenosas que afectan el balance electrolítico - Electrolitos”

Hartmann Braun es una solución isotónica de electrolitos con una composición cualitativa y cuantitativa muy similar a la composición electrolítica del líquido extracelular. Se trata de una solución fisiológica modificada en la que parte de los iones sodio son sustituidos por iones calcio y potasio, y parte de los iones cloruro por lactato.

Hartmann Braun proporciona agua y los tres cationes de mayor importancia en el organismo (sodio, potasio y calcio). La presencia de lactato proporciona un efecto alcalinizante a la solución, por lo que también está indicada en el tratamiento de la acidosis leve o moderada. El ión lactato sufre metabolización hepática, transformándose en bicarbonato y aumentando así la capacidad tampón del líquido extracelular, condición indispensable en situaciones de acidosis metabólica.

La indicación terapéutica principal es la expansión del compartimento extracelular (fluido intersticial y plasma), reponiendo los líquidos y corrigiendo los desequilibrios electrolíticos. Asimismo, también puede

utilizarse como fluido de reposición inicial del volumen intravascular en estados de shock hipovolémico, debido a la capacidad de mejorar transitoriamente la función cardiovascular.

Cuando se añade medicación a Hartmann Braun, la farmacodinamia de la solución en general dependerá de la naturaleza del medicamento utilizado.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dada la administración intravenosa de Hartmann Braun, no se producirá proceso de absorción.

La solución, una vez administrada, se distribuirá por el compartimiento extracelular (un 25% en el espacio intravascular y un 75% en el intersticial), provocando un aumento de volumen del mismo. Puesto que Hartmann Braun es isotónica, la administración de esta solución no producirá cambio en la presión osmótica del líquido extracelular, por lo que no habrá paso de agua al compartimiento intracelular y los iones no penetrarán prácticamente en la célula.

De todos los componentes de Hartmann Braun, el lactato es el único que sufre un proceso de metabolismo celular. El lactato que se utiliza en la fabricación de la especialidad se encuentra en su forma fisiológica (l-lactato), isómero que, a diferencia del d-lactato, puede ser utilizado inmediatamente por el organismo humano. De esta manera se evitan los efectos tóxicos potenciales asociados con la presencia del isómero d-lactato en la solución.

El lactato se metaboliza principalmente en el hígado. Este ion, una vez transportado al interior de la célula puede ser oxidado completamente hasta dióxido de carbono, con la consiguiente formación de agua y obtención de energía (vía oxidativa), o bien puede entrar en la vía de la gluconeogénesis para sintetizar glucosa. Por ambos procesos, se genera bicarbonato.

La eliminación de agua y de los diferentes iones que conforman Hartmann Braun tiene lugar principalmente a nivel renal, siendo eliminado el resto a través de la piel, de los pulmones y del aparato digestivo

Cuando se añade medicación a Hartmann Braun, la farmacocinética de la solución en general dependerá de la naturaleza del medicamento utilizado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque no han sido realizados estudios preclínicos con Hartmann Braun, la seguridad de esta solución está suficientemente reconocida en el campo de la fluidoterapia a nivel mundial gracias a la amplia experiencia existente con relación al uso de esta solución como restauradora del equilibrio hidroelectrolítico, no habiéndose hallado evidencias de efectos mutagénicos ni carcinogénicos.

La seguridad de los medicamentos añadidos debe ser considerada de forma separada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Como en todas las soluciones parenterales, antes de la adición de medicamentos se debe comprobar la compatibilidad de los medicamentos añadidos con esta solución. Debe consultarse el prospecto de los medicamentos añadidos.

Antes de añadir un medicamento, verificar si es soluble y estable en agua al pH de la Hartmann Braun (pH 5,0-7,0).

No debe usarse esta solución como vehículo para otros medicamentos que contengan iones que puedan provocar la formación de sales insolubles de calcio.

Por otro lado, se recomienda no mezclar o administrar simultáneamente en el mismo equipo de perfusión Hartmann Braun con sangre total o con componentes sanguíneos conservados con un anticoagulante que contenga citrato (como CPD), debido a que los iones calcio presentes en esta solución pueden exceder la capacidad quelante del citrato, pudiéndose producir la formación de coágulos. Estos coágulos podrían perfundir directamente a la circulación y provocar una embolia.

Cuando se añada medicación compatible a Hartmann Braun, la solución debe administrarse de inmediato.

6.3. Periodo de validez

El periodo de validez es de 5 años.

Una vez abierto el envase, la solución debe utilizarse inmediatamente (véase sección 6.6.).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Hartmann Braun se presenta en envases de vidrio de las siguientes capacidades: 250, 500 y 1000 ml

Envase clínico: 20 envases de 250 ml y 10 envases de 500 y 1000 ml

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Hartmann Braun se administrará por perfusión.

El contenido de cada frasco es para una sola perfusión. Una vez abierto el envase, la solución debe administrarse inmediatamente y debe desecharse la fracción no utilizada.

La solución debe ser transparente y no contener precipitados. No administrar en caso contrario.

Para administrar la solución y en caso de adición de medicamentos, deberá guardarse la máxima asepsia. Desde un punto de vista microbiológico, cuando la solución se utilice como vehículo de otros medicamentos, se debe utilizar inmediatamente a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y períodos de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Antes de adicionar medicamentos a la solución o de administrar simultáneamente con otros medicamentos, se debe comprobar que no existen incompatibilidades (véase sección 6.2.).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Medical, SA

Carretera de Terrassa, 121
08191 Rubí. Barcelona.
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

40932

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

Fecha de la primera autorización: 19 de mayo de 1965
Fecha última revalidación: Noviembre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018