

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Megamilbedoce 10.000 microgramos Solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una ampolla de 2 ml contiene 10.000 microgramos de hidroxocobalamina (vitamina B12).

1 ml de solución contiene 5.000 microgramos de hidroxocobalamina.

**Excipientes con efecto conocido:** 4 mg de alcohol bencílico por ampolla, lo que equivale a 2 mg de alcohol bencílico por ml; 9 mg de cloruro sódico por ampolla, lo que equivale a menos de 23 mg de sodio por ampolla.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Ampollas topacio con una solución clara de color rojo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Megamilbedoce Solución inyectable está indicado en estados carenciales de vitamina B12, como:

- Anemia perniciosa, síndromes de malabsorción (como esprúe y enfermedad de Crohn), gastrectomía o resección ileal importante. En personas vegetarianas estrictas.
- Trastornos metabólicos: pacientes con acidemia metilmalónica con o sin homocistinuria.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis varía según los casos.

*Vía intramuscular:*

##### Adultos

- Déficit de vitamina B12 en anemia perniciosa no complicada o malabsorción de vitamina B12:
  - \* La dosis inicial recomendada es de 100 microgramos de hidroxocobalamina (0,02 ml de solución) al día, durante 5-10 días, seguido por 100-200 microgramos (0,02- 0,04 ml de solución) al mes, hasta la remisión. Tras la remisión, se recomienda una dosis de mantenimiento de 100 microgramos al mes.
  - \* Otra pauta alternativa de tratamiento con dosis más elevadas se podría indicar: entre 250 y 1.000 microgramos (0,05 - 0,2 ml de solución) vía intramuscular en días alternos, durante 1 ó 2 semanas, seguido por 250 microgramos (0,05 ml) a la semana, hasta la remisión; dosis de mantenimiento de 1.000 microgramos cada 2 ó 3 meses.
- Anemia perniciosa complicada o malabsorción de vitamina B12 con complicaciones neurológicas: la pauta de administración más generalizada es de 1.000 microgramos de hidroxocobalamina (0,2 ml de

solución inyectable) al día durante la primera semana de tratamiento, continuando con una dosis de 1.000 microgramos (0,2 ml) a la semana durante un mes y posteriormente 1.000 microgramos (0,2 ml) al mes como dosis de mantenimiento hasta que se haya corregido la causa de deficiencia.

Los pacientes con anemia perniciosa o deficiencia de vitamina B12 secundaria a otro defecto irreversible en la absorción requieren tratamiento de mantenimiento de por vida.

- Profilaxis de la anemia en pacientes gastrectomizados: 1.000 microgramos (0,2 ml) cada 2 ó 3 meses, por **vía intramuscular** o por **vía subcutánea profunda**.
- Deficiencia de vitamina B12 de origen dietético, como en caso de vegetarianos estrictos: se puede administrar una dosis de 100 microgramos (0,02 ml) al mes por vía intramuscular, basado en monitorización hematológica.
- Trastornos metabólicos:
  - *Acidemias metilmalónicas con homocistinuria*: La dosis mínima a administrar es de 1.000 microgramos al día por vía intramuscular, dosis que puede sustituirse por la administración de 1.000 microgramos (0,2 ml) por vía intramuscular en días alternos. En caso necesario, estas dosis podrían llegar hasta doblarse (hasta 2.000 microgramos cada administración, esto es, 0,4 ml de Megamilbedoce).
  - *Acidemia metilmalónica sin homocistinuria*: Algunas de ellas mejoran con hidroxocobalamina, a una dosis de 1.000 microgramos (0,2 ml) a la semana, por vía intramuscular. En caso de no observar mejoría se deberá suspender el tratamiento.

### Población pediátrica

Los requerimientos de esta vitamina varían con la edad.

Aunque en principio Megamilbedoce no debe usarse en niños menores de 3 años siempre que sea posible por su contenido en alcohol bencílico (ver Advertencias sobre excipientes en la sección 4.4), sin embargo, podría utilizarse si se considera imprescindible, teniendo en cuenta el balance beneficio/riesgo y administrándose bajo supervisión médica.

- En niños con anemia perniciosa no complicada o malabsorción de vitamina B12 la dosis recomendada es de 30 a 50 microgramos al día durante 2 o más semanas, hasta una dosis total de 1.000 a 5.000 microgramos de hidroxocobalamina (entre 0,2 y 1 ml); esto se sigue de una dosis de mantenimiento de 100 microgramos al mes.
- En anemia perniciosa o déficit de vitamina B12 secundaria a otro defecto irreversible, la dosis recomendada es 1.000 microgramos (0,2 ml) por vía intramuscular a intervalos de 2 ó 3 días, hasta un total de 5 dosis; la dosis de mantenimiento es de 1.000 microgramos cada 3 meses.
- Trastornos metabólicos:
  - *Acidemias metilmalónicas con homocistinuria*: La dosis mínima a administrar es de 1.000 microgramos (0,2 ml) al día por vía intramuscular, dosis que puede sustituirse por la administración de 1.000 microgramos (0,2 ml) por vía intramuscular en días alternos. En caso necesario, estas dosis podrían llegar hasta doblarse (hasta 2.000 microgramos cada administración, esto es, 0,4 ml de Megamilbedoce).  
En los niños más pequeños se propone dosis de 200 microgramos/ kg (0,04 ml/kg) al día.
  - *Acidemia metilmalónica sin homocistinuria*: Algunas de ellas mejoran con hidroxocobalamina, a una dosis de 1.000 microgramos (0,2 ml) a la semana, por vía intramuscular. En caso de no observar mejoría se deberá suspender el tratamiento.

En otras deficiencias enzimáticas del metabolismo de la vitamina B12 los pacientes pueden ser tratados con dosis similares a las de los puntos anteriores, en función de la respuesta.

En trastornos metabólicos, si se tuviese que utilizar la vía oral se recomienda una dosis de 10.000 microgramos (1 ampolla) tanto en adultos como en niños pero, debido a la mala absorción por esta vía, se

deben determinar los niveles de vitamina B<sub>12</sub> una semana después de la administración, para comprobar que se han alcanzado concentraciones adecuadas.

En acidemias metilmalónicas con homocistinuria no debe utilizarse la vía de administración oral, ya que no permite alcanzar concentraciones de hidroxocobalamina adecuadas.

#### Forma de administración

- **Vía intramuscular** es la vía normal de administración.

Puede ser posible también, en casos excepcionales, la administración por las siguientes vías:

- En pacientes gastrectomizados puede administrarse por **vía intramuscular** o por **vía subcutánea profunda**.

- **Vía oral:** la hidroxocobalamina puede administrarse por vía oral en pacientes que no toleran la vía intramuscular, siempre que no padezcan anomalías gastrointestinales que afecten seriamente su absorción o que hayan sido gastrectomizados. La absorción de hidroxocobalamina por vía oral es irregular, por lo que no puede asegurarse su absorción en niveles adecuados y se deben hacer determinaciones de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> una semana después de la administración.

Si se administra por vía oral puede tomarse directamente o disuelto en líquido.

- **Vía intravenosa:** La hidroxocobalamina es susceptible de administrarse por vía intravenosa, en casos muy concretos, como puede ser una trombopenia extrema, ya que existe riesgo de reacciones anafilácticas. Se administrará mediante infusión intravenosa directa.

#### *Información destinada únicamente a médicos y profesionales del sector sanitario*

La inyección intramuscular se realizará en una amplia masa muscular.

La administración intravenosa se realizará incluyendo pequeñas cantidades de hidroxocobalamina en una solución de nutrición parenteral.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a las cobalaminas, al cobalto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

- Debe ser confirmado el déficit de vitamina B<sub>12</sub> antes de comenzar el tratamiento, porque si una anemia megaloblástica es debida a déficit de folato, podrían corregirse parcialmente las alteraciones hematológicas pero enmascarse el diagnóstico. Al contrario, los folatos pueden enmascarar la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Si los niveles de folatos son bajos se necesitaría administración concurrente de ácido fólico con la vitamina B<sub>12</sub>.
- En caso de tratamiento de anemia, antes del inicio, tras 5-7 días y durante el tratamiento periódicamente, se deben realizar determinaciones hematológicas completas, con frotis de sangre periférica, concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub> y folatos y recuento de reticulocitos. En tratamiento continuado con hidroxocobalamina en pacientes con anemia perniciosa o deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> secundaria a otro defecto irreversible en la absorción, se deben realizar determinaciones periódicas hematológicas y de niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> de por vida.
- Al inicio del tratamiento parenteral con vitamina B<sub>12</sub> deben controlarse las concentraciones séricas de potasio y si fuese necesario administrar potasio, ya que podría producirse hipokaliemia fatal en la

conversión de anemia megaloblástica a eritropoyesis normal, como resultado de aumento de requerimientos de potasio en los eritrocitos.

- Se han comunicado casos de shock anafiláctico y angioedema tras la administración parenteral de la vitamina B12. Por este motivo se recomienda la administración de una dosis de prueba por vía intradérmica antes de administrar en aquellos pacientes que se sospeche que pudieran ser sensibles a esta vitamina.
- Se ha descrito sensibilidad cruzada entre cianocobalamina e hidroxocobalamina y en pacientes tratados con hidroxocobalamina se ha informado de la aparición de anticuerpos al complejo hidroxocobalamina-transcobalamina II.
- En pacientes predispuestos, la administración de hidroxocobalamina puede precipitar una crisis gotosa.
- La respuesta terapéutica a la vitamina B12 disminuye en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico y con la administración de medicamentos supresores de la médula ósea (ej. cloranfenicol) (ver sección 4.5).
- La administración de vitamina B12 puede enmascarar una policitemia vera porque la deficiencia de vitamina B12 puede suprimir los signos de policitemia vera.
- En caso de administración intravenosa, durante la misma se podría producir hipertensión transitoria.
- La administración de grandes cantidades de hidroxocobalamina por vía intravenosa en una solución de nutrición parenteral daría como resultado una pérdida casi total por orina (ver sección 4.2).

#### Advertencias sobre excipientes

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

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

(Ver en sección 4.2 *Población pediátrica*).

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

#### Interferencias con pruebas analíticas:

- La mayoría de los antibióticos, metotrexato y pirimetamina, pueden invalidar las pruebas diagnósticas microbiológicas sanguíneas de vitamina B12.
- La hidroxocobalamina interfiere con algunas determinaciones de laboratorio en las que se usan métodos colorimétricos pudiéndose obtener resultados erróneos (ej. química clínica, hematología, coagulación, parámetros urinarios); algunas determinaciones que pueden alterarse son: transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina en suero y en orina, colesterol, glucosa, tiempo de protrombina, etc. Estas interferencias se debe al intenso color rojo de la hidroxocobalamina.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

- Cloranfenicol: puede disminuir la respuesta terapéutica de la vitamina B<sub>12</sub>.
- Anticonceptivos orales: su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de la vitamina B<sub>12</sub>.

La absorción de vitamina B<sub>12</sub> a nivel del tracto gastrointestinal puede verse disminuida por antibióticos aminoglucósidos como neomicina, la colchicina, mesalazina y sus sales, antiulcerosos antihistamínicos H-2 (cimetidina, ranitidina, etc.), anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona, etc.), preparaciones de potasio de liberación sostenida, radiaciones de cobalto en el intestino delgado, suplementos de ácido ascórbico y la ingesta excesiva de alcohol.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de hidroxocobalamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Megamilbedoce durante el embarazo.

## Lactancia

La vitamina B<sub>12</sub> se excreta en leche materna.

Dada la ausencia de información sobre seguridad en humanos, la utilización de Megamilbedoce está contraindicada durante la lactancia.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Megamilbedoce sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. No obstante, este medicamento podría producir mareo en algunos pacientes, los cuales deben abstenerse de conducir y/o utilizar máquinas si es su caso.

### **4.8 Reacciones adversas**

Los efectos adversos de Megamilbedoce son, en general, infrecuentes aunque moderadamente importantes. El perfil de seguridad de este fármaco es similar al del resto de vitaminas B<sub>12</sub>. Los efectos adversos se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencia de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencias:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$ incluyendo casos aislados

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentemente, reducción del recuento de linfocitos; posible enmascaramiento de los signos de una policitemia vera.

- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, opresión en el pecho, angioedema, urticaria, prurito, disnea y erupción cutánea, se han asociado al tratamiento con hidroxocobalamina; las reacciones anafilácticas se han descrito raramente.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipokaliemia se ha asociado con la administración parenteral de hidroxocobalamina en anemia megaloblástica grave (ver sección 4.4).

- Trastornos del sistema nervioso: Inquietud, mareo; con incidencia muy frecuente se puede producir dolor de cabeza.

- Trastornos oculares: Hinchazón, irritación y enrojecimiento de ojos.

- Trastornos cardiacos: Raramente, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva posible al principio del tratamiento.

- Trastornos vasculares: Pueden producirse sofocos, edema periférico, trombosis vascular periférica; en tratamiento en infusión con hidroxocobalamina, muy frecuentemente se puede producir aumento de la presión sanguínea; con frecuencia desconocida, hipervolemia.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea; el alcohol bencílico presente como excipiente se ha asociado con la aparición de un “síndrome de ahogo” fatal en niños prematuros (ver sección 4.4); raramente, edema pulmonar.

- Trastornos gastrointestinales: Molestias abdominales, diarrea pasajera; frecuentemente, náuseas.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: eritema y erupciones (predominantemente acneiformes); fotosensibilidad, prurito, urticaria.
- Trastornos renales y urinarios: Muy frecuentemente, coloración rojiza de la orina.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Dolor en el punto de inyección, infrecuentemente con la administración en infusión; frecuentemente, reacción en el sitio de la inyección.

## 4.9 Sobredosis

Aún en sobredosis accidentales no se conocen casos de intoxicación. En raras ocasiones puede aparecer shock anafiláctico.

En caso de aparición de efectos adversos por dosis excesiva debe instaurarse tratamiento sintomático adecuado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina y análogos), Hidroxocobalamina, código ATC: B03BA03.

La hidroxocobalamina es una forma activa hidroxilada de la vitamina B<sub>12</sub>, término genérico de varios compuestos llamados cobalaminas, junto con cianocobalamina.

La vitamina B<sub>12</sub>, se requiere para la reproducción celular y el crecimiento normal, el metabolismo de algunos aminoácidos, la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso y mantenimiento de la eritropoyesis normal.

En el organismo la vitamina B<sub>12</sub> se encuentra principalmente también como metilcobalamina (mecobalamina) y como adenosilcobalamina (cobamamida) coenzimas intracelulares, formas activas de la vitamina B<sub>12</sub>, que son sintetizadas in vivo a partir de la cianocobalamina; la principal cobalamina presente en el plasma es la metilcobalamina, que es un cofactor esencial para la conversión de homocisteína en metionina.

Tanto la vitamina B<sub>12</sub> como el ácido fólico se requieren para la síntesis de nucleótidos de purina y el metabolismo de algunos aminoácidos; ambos son esenciales para el crecimiento y la replicación celular; una deficiencia de alguno de los dos da lugar a una síntesis defectuosa de DNA y anomalías en la maduración celular; los cambios son más evidentes en los tejidos con elevadas tasas de recambio (como el sistema hematopoyético).

Las causas de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> son variadas e incluyen, entre otras, inadecuada ingesta y secreción inadecuada del factor intrínseco y da lugar al desarrollo de anemias megaloblásticas, desmielinización y otros daños neurológicos; síntomas asociados incluyen parestesias, reducción de los reflejos de los tendones profundos, temblor, confusión, pérdida de memoria e incluso psicosis; también se han descrito el signo de Lhermitte y manía. La neuropatología se ha atribuido a deficiencia de metionina sintetasa y bloqueo de la conversión de metionina a S-adenosilmetionina en deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; también raramente se ha producido neuropatía óptica.

Clásicamente se ha pensado en el papel que la adenosil-B<sub>12</sub> juega como coenzima de la metilmalonil-coenzima A mutasa. Esta enzima es necesaria para la síntesis de succinil-coenzima A a partir de L-metilmalonil-coenzima A. La alteración de esta vía metabólica afecta al ciclo de Krebs y al catabolismo de colesterol, ácidos grasos, metionina, treonina, uracilo y timina. Se produce entonces un daño en la vaina de mielina por alteración de la síntesis de estos lípidos. Sin embargo esta hipótesis no explica completamente las alteraciones tróficas del tejido nervioso pues los pacientes con anomalías congénitas de esta vía no suelen presentar daños en la vaina de mielina.

Existen trastornos metabólicos de la transformación de cianocobalamina en hidroxocobalamina y trastornos de la transformación de hidroxocobalamina en metil cobalamina o en 5-deoxi cobalamina, que dan lugar a enfermedades metabólicas muy graves que cursan con acidemia metilmalónica con homocistinuria.

Otro trastorno es la acidemia metilmalónica, sin homocistinuria, por deficiencia de metil malonil Co A mutasa (MMACoAmut).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Hidroxocobalamina se absorbe rápidamente por vía intramuscular, obteniéndose los picos plasmáticos en la primera o segunda hora tras la administración. Una vez absorbida se liga a las proteínas plasmáticas, principalmente a la transcobalamina II, una beta-globulina específica; este complejo es transportado a los tejidos. El hígado, la médula ósea y otras células captan rápidamente el complejo B12-TC II.

La respuesta inicial en caso de anemia megaloblástica se produce a las 8 horas.

Un aumento de reticulocitos normalmente empieza tras 2-5 días de tratamiento, seguido por subidas en hemoglobina, hematocrito y recuento de eritrocitos. Las secuelas neurológicas por deficiencia de vitamina B12 requieren periodos de varios meses y las secuelas psiquiátricas pueden disminuir dentro de 24 horas desde el inicio del tratamiento. En pacientes con trombocitopenia y leucopenia secundaria a deficiencia de vitamina B12, el recuento de plaquetas y granulocitos usualmente son corregidos en 10 días y 2 semanas, respectivamente.

Se almacena fundamentalmente en el hígado (90% en el adulto), del que se va a liberar cuando se precisa para las funciones metabólicas celulares. La vitamina B<sub>12</sub> se excreta por la bilis (entre 1-3 microgramos es excretada diariamente) y pasa a circulación enterohepática, hasta en un 50 %; en los pacientes con anemia perniciosa la circulación enterohepática está dañada y da lugar a una depleción continua de las reservas hepáticas de vitamina B<sub>12</sub>.

Los niveles séricos de vitamina B12 se mantienen por encima de 200 pg/mL en la mayoría de los pacientes con dosis de hidroxocobalamina intramuscular de 100 microgramos cada 4 semanas. En anemia perniciosa las recaídas en los pacientes se producen entre 6 meses y 5 años tras la interrupción del tratamiento parenteral con hidroxocobalamina.

En adultos sanos, la concentración terapéutica oscila entre 200 y 900 pg/mL en plasma.

Tras la inyección intramuscular de hidroxocobalamina, una gran proporción se excreta por la orina en las 24 horas posteriores, siendo la principal proporción excretada durante las primeras 8 horas. Si la vitamina se administra por vía intravenosa, se elimina de forma más rápida, con una menor oportunidad para almacenarse en el hígado.

Hidroxocobalamina atraviesa la barrera placentaria y la vitamina B12 es también excretada en la leche materna.

La cantidad de vitamina B12 que se almacena en el organismo sería suficiente para cubrir las necesidades de 3 a 4 años.

Cuando la vitamina B12 se administra por vía oral se absorbe de manera irregular en el intestino delgado distal. En el estómago la vitamina libre se une al factor intrínseco (FI). El complejo vitamina B12-FI pasa al intestino, donde la mayor parte del complejo es retenido en receptores específicos de la pared del ileon antes que se absorban fracciones de vitamina; para esta unión a los receptores es necesaria la presencia de calcio y un pH superior a 5,4; la absorción está afectada en pacientes con ausencia de factor intrínseco, síndrome de malabsorción, alteración intestinal o pacientes que hayan sido sometidos a gastrectomía; también se absorbe la vitamina B12 independientemente del FI por difusión pasiva en la pared intestinal, en presencia de cantidades mucho mayores que el consumo dietético normal (5 - 15 microgramos). La vitamina B12 se une extensamente a unas proteínas plasmáticas específicas denominadas transcobalaminas; se almacena en el hígado. Su vida media es de aproximadamente 6 días. Se excreta en la bilis y sufre una extensa reutilización enterohepática; parte de la dosis se excreta en la orina en las primeras 8 horas, pero se considera que es solo una pequeña fracción de la reducción de las reservas del organismo procedentes de la dieta.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos o embriocidas, o otros). Toxicidad maternal y efectos teratogénicos fueron vistos en ratas y conejos con exposiciones a hidroxocobalamina equivalente a 0,5, 1 o 2 veces la exposición recomendada en humanos basada en AUC.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Alcohol bencílico  
Cloruro de sodio  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Estuches conteniendo 10 ampollas de 2 ml.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.  
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**

Aristo Pharma Iberia, S.L.  
C/ Solana, 26  
28850, Torrejón de Ardoz  
Madrid. España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

46.090

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

Fecha de la primera autorización 01/06/1968.  
Fecha de la última renovación: 01/12/2007.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre/2012.