

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lanirapid 0,1 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,1 mg de β -metildigoxina

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 60,60 mg de lactosa, 3,00 mg de carboximetilalmidón sódico de patata y otros excipientes.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Lanirapid son comprimidos blancos, redondos y ranurados.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de:

- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Alteraciones del ritmo cardiaco: fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia paroxística supraventricular.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tanto la dosis de inicio como la dosis de mantenimiento deben establecerse individualmente para cada paciente, monitorizando la concentración plasmática.

La dosis depende de las necesidades de glucósidos cardiacos y de la tasa de eliminación (ver sección 4.4). La cantidad necesaria variará en caso de pacientes con insuficiencia renal, personas de edad avanzada y pacientes con trastornos de la función tiroidea (ver apartado. “Poblaciones especiales”).

Como dosis de mantenimiento, la mayoría de los pacientes necesitan de 2 a 3 comprimidos al día (esto es, entre 0,2 y 0,3 mg de β -metildigoxina al día). En casos aislados es suficiente con un comprimido al día (0,1 mg de β -metildigoxina al día). Sólo en pacientes con necesidades altas de glucósido, está indicada una dosis diaria de mantenimiento de 0,4 mg de β -metildigoxina (4 comprimidos al día).

La siguiente tabla puede servir de orientación para un tratamiento de inicio semirápido y para la terapia de mantenimiento con dosis de 0,2 y 0,3 mg de β -metildigoxina al día.

Necesidad en glucósido	Duración del tratamiento de inicio	Dosis de inicio	Tratamiento de mantenimiento
------------------------	------------------------------------	-----------------	------------------------------

pequeña	3 días	2 veces al día: 2 comprimidos	2 veces al día: 1 comprimido
elevada	5 días		3 veces al día: 1 comprimido

En las formas graves de insuficiencia cardíaca, y según la necesidad de glucósido de cada individuo, podría efectuarse un tratamiento de inicio más rápido. Así por ejemplo y de forma orientativa, si se determinase que cierta persona necesita 0,6 mg de β -metildigoxina al día (2 comprimidos de Lanirapid 3 veces al día) durante 2 a 4 días, el nivel de efecto así alcanzado correspondería a una dosis de mantenimiento diaria de 0,2-0,4 mg de β -metildigoxina.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para este medicamento en la población pediátrica. Ver sección 4.4.

Poblaciones especiales

- Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4), la dosis de metildigoxina debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. A modo de guía:

Aclaramiento de creatinina	Dosis recomendada
> 70 ml/min	Dosis habitual completa
> 45 ml/min	½ de la dosis habitual
> 30 ml/min	1/3 de la dosis habitual
< 30 ml/min	¼ de la dosis habitual

El aclaramiento de creatinina puede calcularse mediante la ecuación de Cockcroft y Gault (únicamente aplicable a adultos):

$$\text{Hombres: Cl}_{cr} [\text{ml/min}] = \frac{(140 - \text{edad} [\text{años}] \times \text{peso} [\text{kg}])}{72 \times \text{C}_{cr} [\text{mg/dl}]}$$

CL_{cr} = Aclaramiento de creatinina

C_{cr} = Concentración sérica de creatinina

Mujeres: Para mujeres, el aclaramiento de creatinina corresponde al 85% del valor obtenido con esta ecuación.

- Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, la dosis de metildigoxina debe adaptarse de acuerdo con la función renal. La disminución de la función renal en este grupo de pacientes debe determinarse calculando el aclaramiento de creatinina.

- Pacientes con trastornos de la función tiroidea

La dosis de metildigoxina debe ajustarse de acuerdo con la concentración sérica de hormonas tiroideas. En pacientes con hipotiroidismo puede ser necesario reducir la dosis de metildigoxina. Por el contrario, los pacientes con hipertiroidismo pueden necesitar mayores dosis de metildigoxina. Ver sección 4.4.

Forma de administración

Los comprimidos de Lanirapid deben ingerirse sin masticar, preferiblemente después de las comidas y con un poco de líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la β -metildigoxina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Síndrome del seno carotideo y aneurisma de la aorta torácica.
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White o cualquier otra evidencia de una vía accesoria.
- Taquicardia o fibrilación ventriculares.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de prescribir un digitálico debe asegurarse que el paciente no ha tomado un fármaco de este tipo durante las 2 semanas anteriores. De darse esta circunstancia, el tratamiento comenzará con dosis proporcionalmente menores, teniendo en cuenta la vida media del medicamento anterior, dosis administrada y tiempo transcurrido desde la suspensión.

Debe tenerse muy presente que los trastornos del ritmo cardiaco producidos por sobredosificación digitálica son muy semejantes a ciertas condiciones clínicas donde los digitálicos están indicados. El medicamento se usará con la máxima precaución en los casos en que no pueda excluirse totalmente la posibilidad de que el cuadro a tratar tenga como causa una intoxicación digitálica.

La acción de los glucósidos digitálicos está muy condicionada por los niveles de potasio. La hipokalemia potencia la acción, y por lo tanto, las manifestaciones de toxicidad de los digitálicos. Debe tenerse presente la necesidad de vigilar los niveles plasmáticos de potasio, especialmente cuando se están usando diuréticos concomitantemente (ver sección 4.5). Si es preciso, se tomarán medidas dietéticas o terapéuticas correctivas, pero la administración rutinaria de suplementos de potasio con fines preventivos no es recomendable.

Los efectos de la β -metildigoxina también se ven incrementados por hipomagnesemia, hipercalcemia e hipoxia, pudiendo ser necesario reducir la dosis hasta que se corrijan estas condiciones.

En caso de infarto de miocardio reciente, insuficiencia respiratoria avanzada o carditis reumática suele existir sensibilidad aumentada a los digitálicos. El ajuste de dosis se hará con las debidas precauciones.

Se recomienda especial precaución en caso de alteraciones de la formación o conducción del estímulo con bradicardia, así como antes de una cardioversión. Se utilizará en caso de ser absolutamente necesario y con las máximas precauciones en caso de bloqueo completo de conducción (bloqueo AV de los grados II y III), síndrome de Adam-Stokes, estenosis subaórtica idiopática o glomerulonefritis.

La semivida plasmática de los digitálicos es proporcional a la función tiroidea. Los pacientes hipotiroideos son más sensibles de lo normal a la acción de estos medicamentos. Por el contrario, en caso de hiperfunción tiroidea se precisan dosis mayores de las usuales. En estos pacientes, aparte de las oportunas modificaciones en la pauta posológica inicial, se tendrá en cuenta que cualquier modificación en el estado de la función tiroidea (por tratamiento o evolución natural), puede repercutir en la respuesta a una dosis establecida de digitálico (ver sección 4.2).

La insuficiencia renal puede provocar acumulación del medicamento. En pacientes con disfunción renal la posología se reajustará según el grado de insuficiencia (ver sección 4.2).

No deben utilizarse productos naturales o extractos vegetales que contengan *Hypericum perforatum* concomitantemente con este medicamento, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas de β -metildigoxina y la consiguiente reducción de sus efectos terapéuticos (ver sección 4.5).

Población pediátrica

La sensibilidad a metildigoxina puede aumentar en la población pediátrica.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La combinación de los glucósidos cardíacos con otros fármacos puede causar una potenciación o atenuación de la acción de los digitálicos.

Debe prestarse especial atención cuando los glucósidos digitálicos se combinan con otros fármacos cardioactivos o con fármacos inductores de hipokalemia o hipomagnesemia (ver sección 4.4).

Además de las alteraciones de la función renal, la hipercalcemia es el factor más importante que puede desencadenar una intoxicación por digitálicos (ver sección 4.4).

El cuadro siguiente ofrece una sinopsis de las posibles interacciones.

Potenciación de la acción de la β -metildigoxina:

Fármaco	Mecanismo de acción
Calcio (particularmente por vía intravenosa)	Potenciación de la toxicidad de los glucósidos a través de la acción sinérgica.
Diuréticos y laxantes Penicilinas, Anfotericina B Carbenoxolona Glucocorticoides ACTH Salicilatos	Potenciación de la toxicidad de los glucósidos a través de la hipomagnesemia e hipokalemia.
Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem) Captopril Quinidina, amiodarona Procainamida Propafenona	Aumento de la concentración sérica de glucósidos.
Tetraciclinas, eritromicina	Biodisponibilidad modificada como resultado de una flora intestinal alterada por la destrucción de los microorganismos.
Reserpina Betabloqueantes	Potenciación del efecto bradicárdico.
Cloruro de suxametonio Antidepresivos tricíclicos Simpaticomiméticos, Inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, la teofilina) Antiarrítmicos	Mayor riesgo de arritmias cardíacas.
Pancuronio Succinilcolina Efedrina Epinefrina Otros agentes adrenérgicos Alcaloides de Rauwolfia	Potenciación de la acción de los digitálicos. La administración conjunta debe efectuarse con precaución para evitar el posible riesgo de arritmias.

Preparados tiroideos	Pueden sensibilizar la acción tóxica de los digitálicos.
----------------------	--

Disminución de la acción de la β -metildigoxina:

<u>Fármaco</u>	<u>Mecanismo de acción</u>
Iones de potasio	Disminución del aporte de oxígeno al miocardio.
Antidiarreicos del tipo de los absorbentes intestinales (por ejemplo, carbón activado) Resinas de intercambio iónico (por ejemplo resincolestiramina, colestiramina, colestipol) Antiácidos Pectinas	Reducción de la absorción intestinal de los glucósidos. Lanirapid debe tomarse 2 horas antes.
Neomicina, ácido paraaminosalicílico, Citostáticos	Reducción de la absorción de los glucósidos a través de la irritación de la pared gastrointestinal.
Fenitoína	Absorción deficiente y dislocación del glucósido en los receptores del miocardio.
<i>Hypericum perforatum</i>	Posible interferencia con el mecanismo de transporte a lo largo de la pared intestinal (glicoproteína-P transportadora) y/o inducción de la enzima hepática metabólica CYP3A4. Si el paciente ya está tomando cualquier tipo de producto que contenga hipérico deben evaluarse los niveles séricos de digoxina y debe suspenderse el empleo de dicho producto. Después de la suspensión de <i>Hypericum perforatum</i> puede producirse un aumento de los niveles séricos de digoxina, por lo que es posible que sea necesario ajustar la dosis de ésta. El efecto de inducción enzimática del <i>Hypericum perforatum</i> puede persistir por lo menos durante dos semanas después de interrumpir la administración.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de este medicamento durante el embarazo debe sopesarse cuidadosamente. Debe utilizarse durante el embarazo **sólo** si el beneficio esperado para la madre supera el posible riesgo para el feto.

Lactancia

La metildigoxina se elimina con la leche materna.

Este medicamento deberá usarse cuando sea estrictamente necesario, bajo control médico, debiendo controlarse la frecuencia cardíaca de los lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

La mayor parte de las reacciones adversas atribuibles a los digitálicos son manifestaciones de **sobredosis**.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de tipo inmunológico (como por ejemplo lupus eritematoso) y eosinofilia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Alteraciones del SNC (por ejemplo cefaleas, dolor facial, mareos, fatiga, somnolencia, insomnio, alteraciones psíquicas, desorientación, depresiones, apatía, alucinaciones, deliro y psicosis aguda).

Trastornos oculares

Alteraciones visuales (visión coloreada o con halo, xantopsia, visión borrosa, ambliopía o diplopía).

Trastornos cardíacos

Las manifestaciones cardíacas se caracterizan por bradicardia y arritmias (generalmente contracciones ventriculares prematuras), taquicardia y bloqueo AV de grado II y III.

En caso de sobredosis con β -metildigoxina las arritmias cardíacas pueden potenciarse hasta el punto de producir alteraciones del ritmo cardíaco con riesgo de muerte en el caso de intoxicaciones graves (ver sección 4.9).

Trastornos gastrointestinales

Hipersalivación.

Pérdida de apetito, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Infarto mesentérico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones de tipo alérgico (como por ejemplo eritema).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Debilidad muscular.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Ginecomastia.

Población pediátrica

Las arritmias cardíacas suelen ser el primer síntoma de sobredosis en niños, y son fundamentalmente de naturaleza nodal o auricular.

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

El margen terapéutico de los glucósidos digitálicos es estrecho.

Dependiendo de la sensibilidad cardíaca y de la necesidad de glucósidos, la concentración sérica terapéutica de glucósidos con este medicamento es de cerca de 1 ng/ml, mientras pueden aparecer señales de intoxicación con glucósidos con valores superiores a 2 ng/ml.

Síntomas de intoxicación

Los síntomas clínicos corresponden a los de la intoxicación por digitálicos; no existe una secuencia típica en la cual estos se presentan.

Los síntomas cardíacos (agravamiento de la insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares o supraventriculares y defectos de la conducción) y extracardíacos (anorexia, hipersalivación, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dolor facial, dolor de cabeza, debilidad muscular, mareos, somnolencia, desorientación, pesadillas, apatía, depresión, alteraciones visuales y en muy raras ocasiones delirio, psicosis aguda y alucinaciones) pueden aparecer simultáneamente o bien de forma consecutiva. Las señales cardíacas de intoxicación por glucósidos son bastante más graves que las extracardíacas.

Las intoxicaciones por digitálicos con desenlace fatal son consecuencia de la acción cardiotóxica de los glucósidos. Las alteraciones del ritmo son especialmente importantes, por ejemplo extrasístoles ventriculares de carácter polimórfico, aleteo ventricular, fibrilación ventricular y asistolia. Más allá de la dosis de glucósido, la gravedad de los síntomas de intoxicación depende del contenido de potasio del compartimento extravascular e intracelular.

Tratamiento de la intoxicación

Si no han transcurrido más de 4 h desde la ingestión de los comprimidos debe procederse al lavado gástrico inmediato. La inyección previa de atropina (0,5-1,0 mg por vía subcutánea) es muy recomendable, especialmente en caso de alteraciones bradicárdicas. En todos los demás casos, se debe administrar carbón activado.

Todo el tratamiento debe realizarse con monitorización con ECG.

- Tratamiento causal, antídotos

Se ha desarrollado un fragmento de anticuerpo de la digoxina para casos con riesgo de muerte debido a intoxicación por digitálicos en los que se presenten graves alteraciones del ritmo cardíaco, o cuando se prevean alteraciones que supongan un riesgo de muerte por ingestión accidental o tras una tentativa de suicidio. El antídoto digitalis está vinculado a la digoxina, a los derivados de la digoxina y a la digitoxina en complejos inactivos de anticuerpo-glucósido, induciendo rápidamente la eliminación causal de los síntomas de la intoxicación.

La diuresis forzada, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal tienen una ligera influencia en la excreción de glucósidos. Estas técnicas son, por lo tanto, inapropiadas para el tratamiento de la intoxicación por digitálicos.

- Tratamiento sintomático

Las manifestaciones leves de toxicidad se tratan suspendiendo temporalmente la medicación, y si es preciso, añadiendo un suplemento de potasio por vía oral (4 a 6 g/día en varias dosis, para adultos con función renal normal).

Cuadros graves pueden requerir la administración de potasio vía intravenosa (infusión de 20 mEq/hora hasta un total de 40-100 mEq), para adultos. En niños 0,5 mEq/kg hora hasta un máximo de 2 mEq/kg), bajo control de electrocardiograma y debe evitarse en caso de bloqueo auriculoventricular avanzado o total, debido al digitálico y no relacionado con taquicardia. La administración de potasio está contraindicada en las alteraciones de conducción evidentes.

Por comodidad, se establece una diferenciación en el tratamiento sintomático entre las alteraciones del ritmo taquicárdicas y bradicárdicas. Sin embargo, deberá tenerse en cuenta siempre un cambio al tratamiento causal con fragmentos de anticuerpo en el momento oportuno:

- En las **alteraciones del ritmo bradicardias** (ritmo cardíaco inferior a 60 ppm): se recomienda administrar atropina por vía intravenosa, 0,5 mg en adultos y 0,02 mg/kg en niños, repetibles cada

5 minutos y hasta un máximo de 4 veces. Si con esto no se obtienen buenos resultados, puede ser necesario instalar un marcapasos (provisional).

- Para el **tratamiento de las taquicardias**:
 - **Supraventricular con signos de bajo gasto**: Puede utilizarse la fenitoína (100 mg por vía intravenosa, repetible a los 5 minutos). En casos muy concretos en los que el paciente no responda a fenitoína, puede ensayarse con esmolol (0,5 mg/kg/vía intravenosa en 1 minuto, seguido de infusión continua de 0,05 mg/kg/min). Si no hay respuesta a los anteriores fármacos y estos trastornos del ritmo tienen repercusión hemodinámica, se deberá recurrir a los anticuerpos.
 - **Arritmias ventriculares**: Se aconseja utilizar fenitoína o lidocaína. Fenitoína por vía intravenosa en bolo de 50 mg cada minuto o mediante 100 mg cada 5 minutos, hasta que se controla la arritmia o hasta un máximo de 1 g en el adulto o 20 mg/kg en el niño. La lidocaína se utilizaría en bolo de 1,5 mg/kg por vía intravenosa seguido de una infusión continua de 2,5-4 mg/min en el adulto y 50 microgramos/kg/min en el niño.
 - En el caso de **taquicardias ventriculares sin pulso**, el tratamiento inicial de elección es la desfibrilación.

Otros agentes usados en el tratamiento de la intoxicación digitálica incluyen secuestrantes de ión calcio, quinidina, procainamida o betabloqueantes. Estos tres últimos deben usarse también con precaución en cuadros avanzados de bloqueo auriculoventricular.

Debe considerarse la posibilidad de utilizar la cardioversión en el caso de que el tratamiento causal no se pueda administrar en el momento adecuado y si este tratamiento sintomático no obtuviese buenos resultados.

En caso de sobredosis o ingestión o accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono 91 562 04 20.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Glucósidos cardíacos, glucósidos digitálicos, código ATC: C01AA08.

Como todos los medicamentos digitálicos, β -metildigoxina actúa sobre las células del miocardio. Sus efectos son:

- Aumento de la fuerza y velocidad de contracción. La acción inotrópica positiva sobre el corazón está íntimamente ligada a las alteraciones del flujo de calcio:

Los glucósidos digitálicos aumentan la disponibilidad intracelular de calcio libre en las células del miocardio, aumentando así la contractilidad. Ésto aumenta la acción de bombeo del corazón y facilita el suministro de sangre a todos los órganos, reduciendo así la congestión venosa y los edemas y aumentando la diuresis.

- Retraso en la conducción del estímulo

El enlentecimiento de la conducción auriculoventricular se manifiesta en particular en la disminución de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular con respuesta rápida.

- Aumento de la respuesta al estímulo del músculo ventricular

Este efecto se observa principalmente en las concentraciones elevadas de glucosa, y puede conducir a extrasístoles ventriculares polifocales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La β -metildigoxina se absorbe rápida y casi completamente desde el tracto gastrointestinal.

Biotransformación

Una parte del fármaco se desmetila en digoxina en el hígado; tanto la β -metildigoxina inalterada como la digoxina se pueden detectar en orina. La desmetilación parcial de la β -metildigoxina en digoxina no tiene ningún efecto práctico, ya que los dos glucósidos tienen una acción cardíaca semejante.

La disponibilidad biológica absoluta de los comprimidos de β -metildigoxina comparada con la fórmula endovenosa ha sido determinada por varios grupos de trabajo. El resultado global de las investigaciones muestra una biodisponibilidad de casi el 100%.

Eliminación

La β -metildigoxina se elimina principalmente por vía renal. La tasa de eliminación es casi del 20% y la semivida es de casi 48 h.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En el transcurso de los ensayos de toxicidad crónica, la β -metildigoxina administrada en dosis de 5 microgramos/kg/día por vía oral fue tolerada por perros (30 hembras y 30 machos) durante 6 meses sin que se observaran efectos tóxicos. La dosis máxima tolerada observada en esta especie fue de 10 microgramos/kg/día.

Las mismas reacciones adversas cardíacas y extracardíacas aparecen en las especies animales sensibles a los glucósidos, por ejemplo gatos y perros, tal como se ha observado en el hombre. Después de la administración crónica destacan las siguientes reacciones adversas: pérdida de apetito, salivación excesiva y vómitos.

La administración de dosis de β -metildigoxina muy elevadas en hembras de ratón gestantes (0,26/0,44/0,69 mg/kg) o en conejas embarazadas (0,1/0,5 mg/kg), durante la fase especialmente sensible del desarrollo embrionario, no permitió detectar ningún indicio de potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Celulosa microcristalina (E460 (i))
Carboximetilalmidón sódico de patata
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Povidona

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC/aluminio

Envase de 50 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

KERN PHARMA, S.L.
Polígono Ind. Colón II
Venus, 72
08228 Terrassa (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lanirapid 0,1 mg comprimidos Envase de 50 comprimidos C.N. 653426-7

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 1973

Fecha de la última revalidación: Julio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre de 2013