

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimodipino Remontal 30 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de nimodipino.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto contiene 37,500 mg de almidón de maíz y 0,300 mg de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 40.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido recubierto de color blanco, redondo, biconvexo, con la inscripción “30” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología recomendada es de 2 comprimidos de nimodipino, 6 veces al día (6 x 60 mg de nimodipino diarios) después de completar el tratamiento de 5 a 14 días con nimodipino solución para infusión.

En pacientes que desarrollen reacciones adversas, si es necesario, se reducirá la dosis o se interrumpirá el tratamiento.

Cuando se coadministren inhibidores de CYP 3A4 o inductores de esta isoenzima, convendrá, en algunos casos, adaptar la posología (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática: Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.3 y 4.4).

Las alteraciones graves de la función hepática, en concreto la cirrosis, pueden aumentar la biodisponibilidad del nimodipino debido a una disminución del metabolismo de primer paso y a una reducción del aclaramiento metabólico. Por ello, pueden ser más marcadas tanto su acción farmacológica como las reacciones adversas, (p.ej. disminución de la presión arterial). En estos casos, se realizará un ajuste adecuado de la dosis, si se considera procedente, en función de la presión arterial y, si es necesario, se considerará la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min): Deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Forma de administración

Se recomienda administrar los comprimidos de nimodipino durante unos 7 días después de completar el tratamiento de 5 a 14 días con nimodipino solución para infusión.

En general, los comprimidos se ingerirán sin masticar con un poco de líquido, fuera de las comidas. Debe evitarse el zumo de pomelo (ver sección 4.5).

El intervalo entre dosis sucesivas debe ser de 4 h (y nunca inferior a 4 horas).

Duración del tratamiento

Después de finalizar el tratamiento con la infusión, se recomienda continuar con la administración oral de nimodipino, 60 mg cada 4 horas durante 7 días (6 x 60 mg de nimodipino diarios).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al nimodipino o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No debe administrarse conjuntamente con rifampicina o con antiepilépticos como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina (ver sección 4.5).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se procederá con precaución en pacientes con hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg).

A pesar de que el tratamiento con nimodipino no ha sido asociado con aumentos en la presión intracraneal, se utilizará con precaución en casos de retención hídrica del tejido cerebral (edema cerebral generalizado) o si existe una hipertensión intracraneal marcada.

Nimodipino no debe ser utilizado en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen traumático al no haberse establecido una relación beneficio/riesgo positiva ni identificado el grupo de pacientes susceptibles de obtener un beneficio con el uso de nimodipino en esta indicación.

Deberá realizarse una monitorización clínica y electrocardiográfica si el medicamento se prescribe a pacientes que padecen una insuficiencia cardiaca evolucionada o problemas en la conducción intracardiaca.

En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 20 ml/min) deberá evaluarse cuidadosamente la necesidad del tratamiento y se realizarán controles de la función renal a intervalos regulares (ver sección 4.2).

Una función hepática alterada, puede aumentar la biodisponibilidad del nimodipino debido a una reducción del aclaramiento metabólico. Por ello, pueden ser más marcadas tanto su acción farmacológica como las reacciones adversas, (p.ej. disminución de la presión arterial). En estos casos, se realizará un ajuste adecuado de la dosis, si se considera procedente, en función de la presión arterial y si es necesario, se considerará la suspensión del tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.3).

Los fármacos que son inhibidores conocidos del sistema del citocromo P450 3A4 y que, en consecuencia, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del nimodipino, son los siguientes: antibióticos (p. ej., eritromicina, quinupristina, dalfopristina), inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej., ritonavir), antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol), antidepresivos (p. ej., nefazodona y fluoxetina), cimetidina y ácido valproico.

Si se coadministran estos fármacos, debe controlarse la presión arterial y, si es necesario, reducir la dosis de nimodipino.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 40.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El nimodipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4, ubicado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Los fármacos que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden, en consecuencia, modificar el primer paso o el aclaramiento del nimodipino.

Fármacos que modifican el nimodipino:

El grado de interacción y la duración de la misma se tomarán en cuenta cada vez que se administre nimodipino junto con los fármacos siguientes:

- Rifampicina

Tras la experiencia con otros antagonistas del calcio, es previsible que la rifampicina acelere el metabolismo del nimodipino debido a la inducción enzimática. Así pues, la eficacia del nimodipino puede verse significativamente reducida si se administra conjuntamente con la rifampicina. Por ello, el uso de nimodipino junto con rifampicina está contraindicado (ver sección 4.3).

- Antiepilépticos, como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina, inductores del sistema del citocromo P450 3A4

La administración crónica previa de los antiepilépticos fenobarbital, fenitoína o carbamazepina reduce notablemente la biodisponibilidad del nimodipino administrado por vía oral. Así pues, está contraindicado el uso simultáneo de nimodipino por vía oral y estos antiepilépticos (ver sección 4.3). Si se coadministran los siguientes inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4, debe controlarse la presión arterial y, si fuera necesario, se adaptará la dosis de nimodipino (ver sección 4.2).

- Antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina)

No se ha realizado ningún estudio de interacción entre nimodipino y estos fármacos. Algunos antibióticos macrólidos inhiben, como se sabe, el sistema del citocromo P450 3A4, por lo que no cabe descartar, la posibilidad de interacción. Así pues, los macrólidos no deben asociarse al nimodipino (ver sección 4.4). La azitromicina, aunque emparentada estructuralmente con el grupo de los antibióticos macrólidos, no inhibe la CYP3A4.

- Inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej., ritonavir)

No se ha realizado ningún estudio formal para investigar la posible interacción entre el nimodipino y estos fármacos. Este grupo terapéutico inhibe potentemente el sistema del citocromo P450 3A4. Por eso, no cabe descartar la posibilidad de un aumento importante y clínicamente relevante de las concentraciones plasmáticas de nimodipino si se coadministra éste con estos inhibidores de la proteasa (ver sección 4.4).

- Antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol)

No se ha realizado ningún estudio de interacción formal para investigar la posibilidad de interacción entre el nimodipino y el ketoconazol. Los antimicóticos azólicos inhiben, como se sabe, el sistema del citocromo P450 3A4 y se han notificado diversas interacciones con otros antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico. Así pues, si se administran junto con el nimodipino por vía oral, no se puede descartar un incremento sustancial en la biodisponibilidad sistémica del nimodipino como consecuencia de un metabolismo de primer paso reducido (ver sección 4.4).

- Nefazodona

No se han efectuado estudios formales para investigar la posible interacción entre el nimodipino y la nefazodona. Este antidepresivo es un potente inhibidor de la CYP 3A4. Así pues, no cabe descartar un posible aumento de las concentraciones plasmáticas del nimodipino si se coadministra con la nefazodona (ver sección 4.4).

- Fluoxetina

La administración concomitante de nimodipino y fluoxetina elevó las concentraciones plasmáticas del primero en un 50%. La exposición a la fluoxetina se redujo notablemente, mientras que no se modificaron las concentraciones del metabolito activo norfluoxetina.

- Quinupristina/dalfopristina

La experiencia con el antagonista del calcio nifedipino muestra que la coadministración de quinupristina/dalfopristina puede incrementar las concentraciones plasmáticas del nimodipino (ver sección 4.4).

- Cimetidina

La administración simultánea del antagonista H₂ cimetidina puede elevar la concentración plasmática de nimodipino (ver sección 4.4).

- Ácido valproico

La administración simultánea del antiepiléptico ácido valproico puede incrementar las concentraciones plasmáticas del nimodipino (ver sección 4.4).

Otras interacciones:

- Nortriptilina

La administración concomitante de nimodipino junto con nortriptilina disminuyó ligeramente la exposición al nimodipino sin influir en las concentraciones plasmáticas de la nortriptilina.

Efectos del nimodipino sobre otros fármacos:

- Fármacos antihipertensivos

El nimodipino puede aumentar el efecto hipotensor de fármacos antihipertensivos administrados simultáneamente, como: diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la angiotensina, antagonistas A₁, otros antagonistas del calcio, agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos, inhibidores de PDE5, alfametildopa. No obstante, cuando resulte imprescindible la aplicación de una asociación terapéutica de esta tipo, se vigilará estrechamente al paciente.

- Zidovudina

En un estudio realizado en primates, la administración simultánea del fármaco anti-VIH zidovudina (AZT) por vía intravenosa (i.v.) y de nimodipino, en bolus i.v., ocasionó un aumento significativo del área bajo la curva de concentración de la zidovudina, mientras que el volumen de distribución y el aclaramiento disminuyeron significativamente.

Interacciones con alimentos y bebidas

- Zumo de pomelo:

El zumo de pomelo inhibe la CYP 3A4. La administración de antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico junto con zumo de pomelo eleva las concentraciones plasmáticas y prolonga la acción del nimodipino debido a que reduce el metabolismo de primer paso o el aclaramiento. En consecuencia, puede acentuarse el efecto antihipertensivo. Cuando se ingiere zumo de pomelo, el efecto se prolonga a veces hasta, al menos, 4 días después. Por lo tanto, se evitará la ingestión de pomelo o zumo de pomelo cuando se tome nimodipino (ver sección 4.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para nimodipino. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (véase 5.3).

Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. Si se administra nimodipino durante el embarazo, se valorará la relación beneficio-riesgo, en función de la gravedad del cuadro clínico.

El nimodipino se excreta en la leche materna, por lo que se aconseja la supresión de la lactancia durante el tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La posible aparición de mareo podría afectar la capacidad para conducir vehículos y manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de este medicamento son, en general, frecuentes aunque leves y transitorias. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema cardiovascular. El 10-15% de los pacientes experimenta algún tipo de reacción adversa. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	($\geq 1/100, < 1/10$)
Poco frecuentes	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Raras	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Muy raras:	(<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Los efectos adversos más característicos son: los siguientes:

- Trastornos generales y trastornos del lugar de administración:

Poco frecuentes: sofocos

Raras: hiponatremia

- Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes: bradicardia, taquicardia, palpitaciones, insuficiencia cardíaca

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia

- Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión grave, especialmente cuando el valor inicial de la presión arterial es elevado, edema periférico

Poco frecuentes: hematomas, vasoconstricción periférica e hipertensión arterial, trombosis. En hipotensión, vasodilatación

- Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea, dispepsia, calambres abdominales

Poco frecuentes: vómitos, nauseas, hemorragia digestiva

Raras: íleo

- Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: mareos, depresión, sudoración

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: dermatitis, erupciones exantemáticas, acné

Poco frecuentes: prurito, urticaria, petequias

- Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción alérgica

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: calambres musculares

- Trastornos hepato biliares:

Poco frecuentes: hepatitis, ictericia

Raras: incremento de los valores de transaminasas, lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 de Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Los síntomas previsibles de una sobredosificación aguda son una disminución marcada de la presión arterial, taquicardia o bradicardia y, después de la administración oral, molestias gastrointestinales y náuseas.

En caso de sobredosificación aguda, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con nimodipino. Las medidas de urgencia se orientarán por los síntomas. Si la sustancia se ingirió por vía oral, se debe considerar el lavado gástrico con adición de carbón activado como medida terapéutica de urgencia. En caso de hipotensión marcada, se puede administrar dopamina o noradrenalina por vía intravenosa. Dado que no se conoce un antídoto específico, el tratamiento posterior de otros efectos secundarios se orientará por los síntomas más destacados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes de los canales de calcio, derivados de dihidropiridina.
Código ATC: C08 CA06.

El nimodipino posee un efecto fundamentalmente antivasoconstrictor y antiisquémico cerebral. La vasoconstricción provocada *in vitro* por diversas sustancias vasoactivas (p.ej.: serotonina, prostaglandinas e histamina), por la sangre o por productos de degradación sanguínea se puede prevenir o eliminar con el nimodipino. El nimodipino también posee propiedades neurofarmacológicas y psicofarmacológicas.

Las investigaciones realizadas en pacientes con trastornos agudos de la perfusión cerebral han demostrado que el nimodipino aumenta el flujo sanguíneo cerebral. El nimodipino disminuye significativamente la lesión neurológica isquémica en pacientes con vasoespasmio secundario a hemorragia subaracnoidea, mejora la sintomatología clínica y disminuye la mortalidad.

Estudios farmacológicos han confirmado la existencia de canales de calcio sensibles a las dihidropiridinas en las neuronas y han proporcionado evidencia adicional de los efectos neuronales directos del nimodipino.

El nimodipino bloquea los canales lentos de calcio dependientes del voltaje de tipo L y, como consecuencia, protege a la neurona de la sobrecarga de calcio que se observa en situaciones de isquemia y en procesos degenerativos neuronales.

En pacientes con trastornos cognitivos asociados al envejecimiento (trastornos de memoria, concentración, deterioro del rendimiento intelectual), con cambios afectivos (labilidad emocional), somáticos y comportamentales (falta de iniciativa), se ha observado, en algunos ensayos clínicos controlados con placebo, una mejoría de esta sintomatología tras la administración de 90 mg al día.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El principio activo nimodipino administrado por vía oral se absorbe casi por completo. El principio activo inalterado y sus metabolitos de "primer paso" se detectan en plasma a los 10 - 15 min después de la ingesta del comprimido. Después de la administración oral repetida (3 x 30 mg/día), las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) son de 7,3 - 43,2 ng/ml en individuos de edad avanzada, alcanzándose éstas al cabo de 0,6 - 1,6 h (t_{max}). Dosis únicas de 30 mg y 60 mg en sujetos jóvenes provocan concentraciones plasmáticas máximas medias de 16 ± 8 ng/ml y 31 ± 12 ng/ml, respectivamente. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva aumentan proporcionalmente a la dosis hasta la dosis máxima estudiada (90 mg).

El 97 - 99% del nimodipino se une a las proteínas plasmáticas. En experimentos animales, la radioactividad del [^{14}C]-nimodipino atravesó la barrera placentaria. Es probable que en humanos se produzca una distribución similar, aunque faltan pruebas experimentales en este sentido. Se ha demostrado en ratas que el nimodipino y/o sus metabolitos aparecen en la leche materna a una concentración mucho mayor que en el plasma materno. Las concentraciones de fármaco original determinadas en leche humana fueron cuantitativamente similares a las concentraciones plasmáticas maternas correspondientes.

Después de la administración oral e i.v., el nimodipino se puede detectar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a concentraciones de aprox. 0,5% de las concentraciones plasmáticas medidas. Esto corresponde, aproximadamente, a la concentración de la fracción libre en plasma.

El nimodipino se elimina por vía metabólica a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, principalmente, mediante la deshidrogenación del anillo dihidropiridínico y la o-desmetilación oxidativa. La desesterificación oxidativa, la hidroxilación de los grupos 2-metilo y 6-metilo, así como la glucuronidación como reacción de conjugación, son otros pasos metabólicos importantes. Los 3 metabolitos principales que aparecen en plasma muestran una actividad residual nula o terapéuticamente insignificante.

Se desconocen los posibles efectos sobre enzimas hepáticas mediante inducción o inhibición. En el hombre, alrededor del 50% de los metabolitos se excreta por vía renal y el 30% por la bilis.

La cinética de eliminación es lineal. La semivida del nimodipino varía entre 1,1 y 1,7 h. La semivida final de 5 - 10 h carece de importancia para establecer el intervalo entre dosis.

Debido a un amplio metabolismo de primer paso (alrededor del 85 - 95%), la biodisponibilidad absoluta es del 5 - 15%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En experimentos con animales, el nimodipino ejerció un efecto mayor sobre las arterias cerebrales que sobre las arterias de otras partes del organismo, por su gran lipofilia que le permite atravesar la barrera hematoencefálica.

Toxicidad aguda

La diferencia entre los valores de DL₅₀ después de la administración oral e intravenosa, en distintas especies de roedores y en perros, indica que después de la administración oral de dosis elevadas, en forma de suspensión, la absorción del principio activo es incompleta o retrasada. Después de la administración oral, sólo se observaron síntomas de intoxicación en ratones y ratas. Estos síntomas incluyeron: cianosis leve, disminución importante de la motilidad y respiración jadeante. Después de la administración intravenosa, estos signos de intoxicación se observaron en todas las especies estudiadas, añadiéndose además convulsiones tónico-clónicas.

Toxicidad subaguda

Se administró nimodipino por vía intravenosa durante un período de 3 semanas a dosis de 0,06, 0,2 y 0,6 mg/kg a dos grupos de ratas Wistar (10 machos y 10 hembras). La sustancia se emulsionó en una solución de cremofor al 10% y se inyectó al caudal venoso. Todos los animales sobrevivieron el período de tratamiento sin síntomas clínicos. Las pruebas hematológicas y análisis de orina no indicaron ningún efecto tóxico del nimodipino a dichas dosis. Las autopsias realizadas en los animales de experimentación después del final del tratamiento mostraron que los riñones de las ratas macho pesaban significativamente más. Sin embargo, ni el examen histopatológico de los riñones ni el de otros sistemas orgánicos revelaron hallazgos patológicos. La tolerabilidad local a nivel de los lugares de inyección también fue buena. Ignorando las diferencias entre los sexos, se puede afirmar que en todos los casos, se toleraron sin efectos tóxicos dosis de hasta 0,2 mg/kg administradas por vía intravenosa una vez al día durante un período de 3 semanas. Se investigaron las tolerabilidades sistémicas y locales en un estudio de toxicidad de 4 semanas de duración con administración intravenosa a perros a dosis de 0,02, 0,06 y 0,2 mg/kg en una mezcla de etanol y macrogol 400. Las pruebas clínicas y analíticas así como los exámenes macroscópicos e histopatológicos no revelaron ningún daño causado por la sustancia.

Tolerabilidad crónica

Estudios realizados en ratas durante 2 años y en ratones durante 21 meses, mostraron que dosis de hasta 15 mg/kg/día fueron toleradas sin evidenciar efectos tumorigénicos.

Toxicología de la reproducción

Los estudios realizados sobre embriotoxicidad no muestran efectos teratógenos en los animales de estudio.

Estudios de carcinogenicidad

Un estudio realizado a lo largo de toda la vida con ratas que recibieron nimodipino a dosis de hasta 1800 ppm (aprox. 90 mg/kg/día) con la comida durante 2 años no proporcionó pruebas de un potencial oncogénico. De forma análoga, un estudio a largo plazo en el cual se administraron a ratones 500 mg/kg/día por vía oral durante 21 meses, no proporcionó pruebas de que el nimodipino tuviera un potencial oncogénico.

Estudio de mutagenicidad

El nimodipino ha sido objeto de estudios extensos de mutagenicidad. Los ensayos realizados para determinar la inducción de mutaciones génicas y cromosómicas no han proporcionado pruebas evidentes de efectos mutagénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo: celulosa microcristalina, almidón de maíz, crospovidona, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 40, povidona, sílice coloidal hidratada y estearato de magnesio.

Recubrimiento: hipromelosa, dióxido de titanio (E 171) y macrogol.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/Aluminio. Envases con 30 y 100 comprimidos recubiertos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro: 58.644

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

Fecha de la primera autorización: 16/12/1991

Fecha de la renovación de la autorización: 14/04/11

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2014