

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imigran 10 mg solución para pulverización nasal.

Imigran 20 mg solución para pulverización nasal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Imigran 10 mg solución para pulverización nasal: Dispositivo pulverizador monodosis para administración por vía nasal. El dispositivo libera 10 mg de sumatriptán en 0,1 ml de una solución tamponada acuosa.

Imigran 20 mg solución para pulverización nasal: Dispositivo pulverizador monodosis para administración por vía nasal. El dispositivo libera 20 mg de sumatriptán en 0,1ml de una solución tamponada acuosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal.

Líquido transparente de color amarillo pálido a amarillo oscuro, acondicionado en viales de vidrio en un pulverizador nasal monodosis.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imigran solución para pulverización nasal está indicado para el tratamiento agudo de ataques de migraña con o sin aura.

4.2. Posología y forma de administración

No utilizar Imigran solución para pulverización nasal profilácticamente. No deberá superarse la dosis recomendada de Imigran.

Se recomienda que se utilice Imigran solución para pulverización nasal en monoterapia para el tratamiento agudo de un ataque de migraña; no debe administrarse concomitantemente con ergotamina o derivados de ergotamina (incluyendo metisergida) (ver sección 4.3).

Se aconseja que el tratamiento con Imigran solución para pulverización nasal comience tan pronto como sea posible tras el inicio de un ataque de cefalea migrañosa. Ha demostrado ser eficaz cuando se administra en cualquier fase del ataque.

Adultos (18 años de edad o mayores)

La dosis óptima de Imigran solución para pulverización nasal es 20 mg administrado en una fosa nasal. No obstante, debido a la variabilidad inter/intrapaciente, tanto de los ataques de migraña como de la absorción de sumatriptán, la dosis de 10 mg puede ser eficaz en algunos pacientes.

Si el paciente no responde a la primera dosis de Imigran solución para pulverización nasal, no deberá tomarse una segunda dosis para el mismo ataque. No obstante, el ataque puede tratarse con paracetamol, ácido acetilsalicílico o con fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Para ataques posteriores, puede tomarse Imigran solución para pulverización nasal.

Si el paciente ha respondido a la primera dosis pero los síntomas recurren, podrá administrarse una segunda dosis en las siguientes 24 horas, teniendo en cuenta que haya transcurrido un intervalo mínimo de dos horas entre las dos dosis.

No se utilizarán más de dos pulverizaciones de Imigran 20 mg solución para pulverización nasal en un período de 24 horas.

Adolescentes (12–17 años de edad)

La utilización de sumatriptán en adolescentes debe seguir la recomendación de un especialista o médico con experiencia en el tratamiento de la migraña, teniendo en cuenta las directrices locales.

La dosis recomendada de Imigran solución para pulverización nasal es 10 mg para administración en una fosa nasal.

Si un paciente no responde a la primera dosis de Imigran solución para pulverización nasal, no debe administrarse una segunda dosis para el mismo ataque. En estos casos el ataque puede tratarse con paracetamol, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos.

Puede utilizarse Imigran solución para pulverización nasal para ataques posteriores.

Si el paciente ha respondido a la primera dosis pero los síntomas recurren, puede administrarse una segunda dosis en las 24 horas siguientes, siempre que exista un intervalo mínimo de 2 horas entre las dos dosis.

No deben administrarse más de dos dosis de Imigran 10 mg solución para pulverización nasal en un período de 24 horas.

Niños (menores de 12 años de edad)

Imigran solución para pulverización nasal no está recomendado para uso en niños menores de 12 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años de edad)

No hay experiencia acerca del uso de Imigran solución para pulverización nasal en pacientes de más de 65 años. La farmacocinética en pacientes de edad avanzada no ha sido estudiada suficientemente. Por consiguiente, no se recomienda usar sumatriptán hasta que se disponga de más datos.

Posología

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a sumatriptán o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sumatriptán no deberá administrarse a pacientes que han tenido un infarto de miocardio o tienen isquemia cardíaca, vasoespasmos coronarios (angina de Prinzmetal), enfermedad vascular periférica o pacientes que tienen síntomas o signos que concuerdan con los de una isquemia cardíaca.

No deberá administrarse sumatriptán a pacientes con una historia de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT).

Sumatriptán no deberá administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Está contraindicada la administración de sumatriptán a pacientes con hipertensión moderada y grave e hipertensión leve no controlada.

Está contraindicado el uso concomitante de ergotamina o derivados de ergotamina (incluyendo metisergida) o cualquier triptán/agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT₁) (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración concurrente de sumatriptán e inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs).

No se utilizará Imigran solución para pulverización nasal en las dos semanas desde la finalización de un tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Imigran solución para pulverización nasal sólo debe utilizarse cuando se disponga de un diagnóstico claro de migraña.

Sumatriptán no está indicado para ser utilizado en el tratamiento de la migraña hemipléjica, basilar u oftalmopléjica.

Antes de tratar con sumatriptán, se guardará la debida precaución con el fin de excluir la presencia de enfermedades neurológicas potencialmente graves (ej. ACV, AIT) si el paciente tiene síntomas atípicos o si no ha sido diagnosticado adecuadamente para ser tratado con sumatriptán.

Tras la administración de sumatriptán, pueden aparecer síntomas transitorios, incluyendo dolor y opresión torácicos, que pueden ser intensos y extenderse a la garganta (ver sección 4.8). Si se considera que tales síntomas indican una enfermedad isquémica cardíaca, no deberán administrarse más dosis de sumatriptán y se realizarán los exámenes pertinentes.

No se administrará sumatriptán a pacientes con factores de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca, incluyendo aquellos pacientes que fuman mucho o utilizan terapia sustitutiva con nicotina, sin realizar previamente una evaluación cardiovascular (ver sección 4.3). Debe prestarse especial atención a mujeres postmenopáusicas y hombres de más de 40 años de edad con estos factores de riesgo. Sin embargo, estas evaluaciones pueden no identificar a todos los pacientes que tienen una enfermedad cardíaca y, en muy raros casos, han ocurrido acontecimientos cardíacos graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente y en adolescentes (ver sección 4.8).

Sumatriptán debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión leve controlada, ya que en una pequeña proporción de pacientes se ha observado un aumento transitorio de la presión sanguínea y resistencia vascular periférica (ver sección 4.3).

Tras la comercialización, raramente se han notificado casos de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y sumatriptán. Se ha informado de la aparición del síndrome serotoninérgico tras la administración concomitante con triptanes e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNSs).

Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante con sumatriptán y un ISRS/IRNS, se aconseja mantener al paciente bajo observación (ver sección 4.5).

Sumatriptán deberá administrarse con precaución a pacientes con enfermedades que puedan alterar significativamente la absorción, el metabolismo o la excreción del fármaco, por ejemplo con insuficiencia hepática (insuficiencia de leve a moderada (grado Child Pugh A o B), ver sección 5.2) o insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Sumatriptán deberá usarse con precaución en pacientes con historial de convulsiones u otros factores de riesgo que disminuyan el umbral de convulsiones, dado que se han observado convulsiones en asociación con sumatriptán (ver sección 4.8).

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas pueden experimentar una reacción alérgica tras la administración de sumatriptán. Las reacciones pueden variar desde hipersensibilidad cutánea a anafilaxia. Aunque la evidencia de sensibilidad cruzada es limitada, se aconseja tener precaución con estos pacientes antes de tomar sumatriptán.

Los efectos indeseables pueden ser más comunes durante la utilización concomitante de triptanes y preparados de hierbas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico puede empeorar las cefaleas. Si experimenta o piensa que puede tener esta situación, debe buscar asistencia médica y suspender el tratamiento. El diagnóstico de cefalea por abuso de analgésicos es posible en pacientes que tienen cefaleas frecuentes o diarias a pesar del (o debido a) uso regular de medicamentos para la cefalea.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay evidencia de interacciones con propranolol, flunarizina, pizotifeno o alcohol.

Son limitados los datos referentes a la existencia de una interacción con preparados que contengan ergotamina u otro triptán/agonista del receptor 5-HT₁. El riesgo aumentado de vasoespasmo coronario es una posibilidad teórica, estando contraindicada la administración concomitante (ver sección 4.3).

Se desconoce el periodo de tiempo que debería transcurrir entre el uso de sumatriptán y el de preparaciones que contengan ergotamina u otro triptán/agonista del receptor 5-HT₁. Esto dependerá de las dosis y del tipo de productos utilizados. Los efectos pueden ser aditivos. Se aconseja esperar al menos 24 horas después de usar los preparados con ergotamina u otro triptán/agonista del receptor 5-HT₁, antes de administrar sumatriptán. A la inversa, se aconseja esperar al menos seis horas después de utilizar sumatriptán antes de administrar un producto que contenga ergotamina y al menos 24 horas antes de administrar otro triptán/agonista del receptor 5-HT₁.

Puede haber una interacción entre sumatriptán y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), estando contraindicada la administración concomitante (ver sección 4.3).

Tras la comercialización, raramente se han notificado casos de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y sumatriptán. También se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico tras el tratamiento concomitante con triptanes e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos post-comercialización procedentes del uso de sumatriptán durante el primer trimestre en más de 1.000 mujeres. Aunque la información aportada por estos datos no es suficiente para extraer

conclusiones definitivas, no indica que aumente el riesgo de aparición de defectos congénitos. Es limitada la experiencia que se tiene acerca del uso de sumatriptán en el segundo y tercer trimestre.

La evaluación de los estudios realizados con animales de experimentación no indica la existencia de efectos teratogénicos o efectos perjudiciales directos sobre el desarrollo peri- y postnatal. No obstante, la viabilidad embrionofetal puede verse afectada en conejos (ver sección 5.3). La administración de sumatriptán solamente deberá considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se ha demostrado que tras la administración por vía subcutánea, sumatriptán se excreta en la leche materna. La exposición del niño puede minimizarse interrumpiendo la lactancia durante las 12 horas siguientes al tratamiento. La leche materna producida en ese periodo debe ser desechada.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede aparecer somnolencia, como consecuencia de la migraña o del tratamiento con sumatriptán. Esto puede influir en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia. Las frecuencias se definen como: 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles). Algunos de los síntomas notificados como reacciones adversas pueden asociarse a síntomas de migraña.

Las reacciones adversas notificadas en adultos también se han observado en los adolescentes. Éstas incluyen casos muy raros de vasoespasmio arterial coronario e infarto miocárdico (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: Reacciones de hipersensibilidad que incluyen desde hipersensibilidad cutánea (como urticaria) hasta casos de anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Disgeusia/sabor desagradable.

Frecuentes: Mareos, somnolencia, perturbaciones sensoriales incluyendo parestesia e hipoestesia.

No conocida: Convulsiones, aunque algunas han aparecido en pacientes con historial de convulsiones o con predisposición a tener convulsiones. También hay casos en pacientes sin factores de predisposición aparentes; temblor, distonía, nistagmo, escotoma.

Trastornos oculares

No conocida: Parpadeo, diplopía, visión reducida. Incluye casos de pérdida de visión permanente. No obstante, las alteraciones visuales también pueden aparecer durante un ataque de migraña.

Trastornos cardíacos

No conocida: Bradicardia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, alteraciones en el electrocardiograma de naturaleza isquémica transitoria, vasoespasmo arterial coronario, angina, infarto de miocardio (ver sección 4.3 y 4.4).

Trastornos vasculares

Frecuentes: Aumentos transitorios de la presión sanguínea poco después del tratamiento. Rubor.

No conocida: Hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tras la administración de sumatriptán solución para pulverización nasal, se ha notificado la aparición de irritación leve transitoria o sensación de ardor en la nariz o en la garganta, y epistaxis. Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Algunos pacientes han experimentado náuseas y vómitos, pero la relación con sumatriptán o las condiciones subyacentes no son claras.

No conocida: Colitis isquémica, diarrea, disfagia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Sensación de pesadez (normalmente transitoria; puede ser intensa y afectar a cualquier parte del cuerpo, incluyendo el pecho y la garganta). Mialgia.

No conocida: Rigidez de cuello, artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor, sensaciones de calor o frío, presión o tensión (estos síntomas son normalmente transitorios; pueden ser intensos y afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo el pecho y la garganta); sensación de debilidad, fatiga (ambos síntomas son en su mayoría de intensidad leve a moderada y transitorios).

No conocida: Dolor de origen traumático, dolor de origen inflamatorio.

Exploraciones complementarias

Muy raras: Se han observado ocasionalmente alteraciones menores en las pruebas de función hepática.

Trastornos psiquiátricos

No conocida: Ansiedad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: Hiperhidrosis.

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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Dosis únicas de hasta 40 mg de sumatriptán por vía nasal, superiores a 16 mg por vía subcutánea y de 400 mg por vía oral no se asociaron con otros efectos secundarios distintos de los mencionados.

En ensayos clínicos realizados con voluntarios, se administraron 20 mg de sumatriptán tres veces al día por vía nasal, durante un periodo de 4 días, sin que aparecieran acontecimientos adversos significativos.

En caso de sobredosificación, se realizará un seguimiento del paciente durante al menos diez horas y se aplicará el pertinente tratamiento estándar de soporte. No se conoce el efecto que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal tiene sobre las concentraciones plasmáticas de sumatriptán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas Selectivos de los receptores 5-HT₁.

Código ATC: N02CC01

Sumatriptán ha demostrado ser un agonista selectivo del receptor vascular de la 5-hidroxitriptamina-1-(5-HT_{1d}) que carece de efecto en otros subtipos de receptor de la 5-HT (5-HT₂ a 5-HT₇). El receptor vascular 5-HT_{1d} se encuentra predominantemente en los vasos sanguíneos craneales e interviene en la vasoconstricción. En animales, sumatriptán constriñe selectivamente la circulación de la arteria carótida, que suministra sangre a los tejidos extracraneales e intracraneales tales como las meninges. Se considera que la dilatación y/o la formación de edema en estos vasos constituye el mecanismo subyacente de la migraña en el hombre. Además, la evidencia de los estudios realizados con animales señala que sumatriptán inhibe la actividad del nervio trigémino. Ambas acciones (vasoconstricción craneal e inhibición de la actividad del nervio trigémino) pueden contribuir a la acción antimigrañosa de sumatriptán en humanos.

La respuesta clínica comienza a los 15 minutos de la administración de una dosis de 20 mg por vía nasal.

Como consecuencia de su vía de administración, Imigran solución para pulverización nasal puede ser particularmente apropiado para pacientes que sufren náuseas y vómitos durante un ataque de migraña.

La magnitud del efecto del tratamiento es menor en adolescentes comparada con el obtenido en adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de administrarse por vía nasal, sumatriptán se absorbe rápidamente, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 1,5 horas (rango: 0,25-3) en adultos y a las 2 horas (rango 0,5-3) en adolescentes. Tras una dosis de 20 mg, la concentración máxima media es de 13 ng/ml. La biodisponibilidad media por vía nasal, respecto a la administración por vía subcutánea es del 16% aproximadamente, debido en parte, a un metabolismo presistémico.

La unión a proteínas plasmáticas es baja (14-21%) y el volumen de distribución medio es 170 litros. La vida media de eliminación es aproximadamente 2 horas. El aclaramiento plasmático total medio es aproximadamente 1.160 ml/min y el aclaramiento plasmático renal medio es aproximadamente 260 ml/min.

El modelo farmacocinético poblacional en adolescentes (12–17 años) indica que la media de la concentración plasmática media máxima fue 13,9 ng/ml y la media de la semivida de eliminación fue aproximadamente de 2 horas tras una dosis de 20 mg administrada por vía nasal. El modelo de población farmacocinética indica que tanto el aclaramiento como el volumen de distribución aumentan con la superficie corporal en la población adolescente dando lugar a una mayor exposición en adolescentes con menor peso corporal.

El aclaramiento no renal alcanza un valor de alrededor del 80% del aclaramiento total. Sumatriptán se elimina fundamentalmente por metabolismo oxidativo mediado por la monoaminoxidasa A. El principal

metabolito, el análogo del ácido indol acético de sumatriptán se excreta principalmente en orina, estando presente en forma de ácido libre y de glucurónido conjugado. Este metabolito carece de actividad conocida 5-HT₁ o 5-HT₂. No se han identificado metabolitos menores. La farmacocinética de sumatriptán administrado por vía nasal no parece verse significativamente afectada por los ataques de migraña.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

La cinética en pacientes de edad avanzada no ha sido lo suficientemente estudiada como para justificar la aseveración de la existencia de posibles diferencias en la cinética entre voluntarios de edad avanzada y jóvenes.

Insuficiencia hepática

Se estudió la farmacocinética de sumatriptán después de la administración de una dosis oral (50 mg) y una dosis subcutánea (6 mg) en 8 pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada emparejados por sexo, edad y peso frente a 8 sujetos sanos. Tras la administración de una dosis oral, la exposición plasmática de sumatriptán (AUC y C_{max}) casi se duplicó (aumentó un 80% aproximadamente) en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación a los sujetos control con función hepática normal. No hubo diferencias entre los pacientes con insuficiencia hepática y los sujetos control después de la administración de la dosis subcutánea. Esto indica que, en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se reduce el aclaramiento presistémico y aumenta la biodisponibilidad y la exposición a sumatriptán en comparación con los sujetos sanos.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, tras la administración oral, se reduce el aclaramiento presistémico y casi se duplica la exposición plasmática, medida por la C_{max} y el AUC. Dado que una parte de la dosis de pulverización nasal se traga, los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada podrían tener exposiciones más altas pero en un grado menor que el observado tras la administración oral (ver sección 4.4, Advertencias y Precauciones).

No se ha estudiado la farmacocinética de sumatriptán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3 Contraindicaciones y sección 4.4 Advertencias y Precauciones).

Eliminación

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios realizados para examinar la irritabilidad local y ocular, después de administrar sumatriptán en pulverizador nasal, no se observó irritación nasal en los animales de laboratorio ni irritación ocular cuando el pulverizador se aplicó directamente en los ojos de conejos.

Estudios experimentales sobre toxicidad aguda y crónica no han mostrado evidencias de efectos tóxicos dentro del rango de dosis terapéutica humana. En un estudio sobre la fertilidad en ratas, se observó una reducción en el éxito de la inseminación con exposiciones bastante superiores a la exposición máxima en humanos. En conejos, se observó embrioletalidad sin defectos teratogénicos notables. Sumatriptán carece de actividad genotóxica y carcinogénica en sistemas in vitro y en estudios con animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dihidrógeno fosfato de potasio
Fosfato de sodio dibásico anhidro
Ácido sulfúrico
Hidróxido de sodio
Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar.

Imigran solución para pulverización nasal debe conservarse en el embalaje original (blíster sellado), preferiblemente en el embalaje exterior, para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El recipiente consta de un vial de vidrio tipo I Ph.Eur. con tapón de goma y un aplicador.

Imigran 10 mg solución para pulverización nasal: dispositivo pulverizador monodosis conteniendo 0,1 ml de solución. Envases conteniendo: 1, 2, 4, 6, 12 ó 18 pulverizadores.

Imigran 20 mg solución para pulverización nasal: dispositivo pulverizador monodosis conteniendo 0,1 ml de solución. Envases conteniendo: 1, 2, 4, 6, 12 ó 18 pulverizadores.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Imigran 10 mg solución para pulverización nasal: 61.629

Imigran 20 mg solución para pulverización nasal: 61.630

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

Fecha de la primera autorización: 29/05/1996

Fecha de la última renovación: 29/03/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2020