

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FENITOÍNA ACCORD 50 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 50 mg de fenitoína sódica

Excipientes: etanol 0,102 ml por ml, propilenglicol 0,400 ml por ml, hidróxido sódico y agua para inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución de aspecto transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del status epilepticus de tipo tónico-clónico.
- Crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales simples o complejas.
- Tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía.
- Arritmias auriculares y ventriculares especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Status epilepticus y crisis tónico-clónicas:

Adultos: Debe administrarse una dosis de carga de aproximadamente 18 mg/kg/24h vía intravenosa a una velocidad no superior a 50 mg/min (durará unos 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe continuarse 24 horas después con una dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/día vía intravenosa repartida en 3 ó 4 administraciones.

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga de 15-20 mg/kg suelen producir concentraciones plasmáticas terapéuticas (10-20 µg/ml). La velocidad de inyección debe ser inferior a 1-3 mg/kg/min, no superándose la dosis de 50 mg por minuto. Las dosis de mantenimiento serán de 5 mg/kg/24h.

Neurocirugía:

Adultos: Administrar una dosis de carga, 15-18 mg/kg/24 h, repartida en 3 dosis (1/2 dosis inicialmente, 1/4 dosis a las 8 h y 1/4 dosis a las 16 h); continuar con dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/24h, fraccionadas en 3 dosis (una cada 8h), es decir, a las 24, 32, 40 horas y sucesivas.

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga, 15 mg/kg/24 h y de mantenimiento de 5 mg/kg/24 h.

Arritmias:

Administrar de 50 a 100 mg cada 10 a 15 minutos hasta que revierta la arritmia o se alcance una dosis máxima de 1000 mg. La inyección debe practicarse con las máximas precauciones, aconsejándose la

monitorización continua del ECG y de la presión sanguínea. La velocidad de inyección no debe superar los 25-50 mg/min.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, a menudo se reduce la dosis total y la velocidad de administración se disminuye a 25 mg por minuto o incluso hasta 5-10 mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

Forma de administración

Debe administrarse lentamente. En adultos, la velocidad no debe ser superior a 50 mg/min; en neonatos, la velocidad no debe exceder de 1-3 mg/kg/min.

En pacientes de edad avanzada ver el apartado anterior.

La solución inyectable puede administrarse vía i.v. También puede administrarse en infusión i.v., diluyendo exclusivamente en suero fisiológico a una concentración final entre 1-10 mg/ml. Se aconseja administrar antes y después de la infusión, solución salina estéril a través del mismo catéter o aguja para evitar la irritación venosa local debida a la alcalinidad de la solución.

Se aconseja la determinación de los niveles plasmáticos de fenitoína para garantizar la eficacia y ajustar posteriormente las dosis de mantenimiento necesarias. Los niveles séricos terapéuticos se sitúan entre 10-20 µg/ml.

Durante la administración de la infusión se recomienda el control de las constantes vitales y del ECG.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Por sus efectos sobre la automaticidad ventricular, la fenitoína también está contraindicada en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, y en pacientes con síndrome de Adams-Stokes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se aconseja la administración por vía intramuscular porque pueden transcurrir hasta 24 horas para la obtención de los máximos plasmáticos, ya que la absorción por dicha vía es errática.

Una ingestión aguda de alcohol puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína mientras que una ingesta crónica los puede disminuir.

Algunos signos clínicos pueden indicar niveles séricos elevados, como nistagmo (20 µg/ml), ataxia (30 µg/ml) y letargo (40 µg/ml). Niveles plasmáticos por encima del intervalo terapéutico pueden no ir acompañados de clínica, por lo que es necesario determinar los niveles séricos de fenitoína para seguir una correcta pauta posológica.

Por tener etanol como excipiente puede ser causa de riesgo en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, y en mujeres embarazadas y niños.

La exposición a las hidantoínas antes del parto puede producir un aumento del riesgo de hemorragia que ponga en peligro la vida del neonato. Las hidantoínas también pueden producir deficiencia de vitamina K en la madre, lo que conlleva a un aumento de hemorragia materna durante el parto.

La fenitoína se metaboliza en el hígado, por ello los pacientes con insuficiencia hepática, pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos pueden experimentar toxicidad temprana.

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con hipotensión e insuficiencia cardíaca grave.

La fenitoína puede interferir el metabolismo de la vitamina D, pudiendo producir osteomalacia.

Puede producir hiperglucemia, dado sus efectos inhibidores de la liberación de insulina, y aumentar los niveles séricos de glucosa en diabéticos.

Se han descrito casos de irritación tisular e inflamación en el lugar de inyección, con y sin extravasación de fenitoína intravenosa. Esta irritación puede variar desde una ligera sensibilidad hasta necrosis extensiva, por lo que debe evitarse la administración inadecuada de este medicamento, incluyendo la administración por vía subcutánea o perivascular, para evitar la posibilidad de producir estos efectos.

Se ha observado que existe un pequeño porcentaje de pacientes que metaboliza la fenitoína a una velocidad inferior que el resto. Esta metabolización lenta parece estar determinada genéticamente.

Niveles séricos de fenitoína por encima del intervalo terapéutico pueden producir estados de confusión referidos como delirium, psicosis o encefalopatía, o raramente disfunción cerebelar irreversible. Por consiguiente, se recomienda determinar los niveles séricos de fenitoína al primer signo de toxicidad aguda. Una complicación común en el tratamiento con fenitoína es la hiperplasia gingival, siendo la incidencia mayor en los pacientes menores de 23 años que en los de más edad. Además, los efectos leucopénicos de los anticonvulsivos del grupo hidantoína pueden dar lugar a un aumento de la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival. En casos de producirse leucopenia, las intervenciones dentales deben posponerse hasta que los recuentos sanguíneos vuelvan a ser normales.

Fenitoína puede precipitar o agravar crisis de ausencia y crisis mioclónicas.

- Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (NET) asociadas al uso de Fenitoina Accord 50 mg/ml solución inyectable.
- Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.
- Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Fenitoina Accord 50 mg/ml solución inyectable debe ser suspendido.
- Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.
- Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Fenitoina Accord 50 mg/ml solución inyectable, Fenitoina Accord 50 mg/ml solución inyectable no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de éste riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para Fenitoina Accord.

Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Mujeres en edad fértil

Fenitoína puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas graves y otros resultados adversos del desarrollo (ver sección 4.6). Se desconoce la magnitud del riesgo para el feto cuando el uso de fenitoína es de corta duración (situaciones de emergencia).

Fenitoína no se debe utilizar en mujeres en edad fértil, excepto cuando exista una necesidad clínica y, si es posible, se debe informar a la mujer del riesgo potencial para el feto relacionado con el uso de fenitoína

durante el embarazo. En situaciones de emergencia, se debe evaluar el riesgo de daño al feto en vista del riesgo de crisis epilépticas para el feto y la mujer embarazada.

Antes de iniciar el tratamiento con fenitoína en una mujer en edad fértil, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo.

Debido a la inducción enzimática, la fenitoína puede dar lugar a un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver secciones 4.5 y 4.6).

Los estudios de casos y controles de asociación del genoma completo en pacientes taiwaneses, japoneses, malayos y tailandeses han identificado un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) en portadores de la variante de función disminuida CYP2C9*3.

Metabolismo del CYP2C9

Fenitoína es metabolizada por la enzima CYP450 CYP2C9. Los pacientes que son portadores de las variantes de función disminuida CYP2C9*2 o CYP2C9*3 (metabolizadores intermedios o lentos de los sustratos del CYP2C9) pueden tener riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y toxicidad posterior. En pacientes que se sabe que son portadores de los alelos de función disminuida CYP2C9*2 o *3, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta clínica y puede ser necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene un 10% de etanol que se corresponde con una cantidad de 0,4 g por ampolla de 5 ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fenitoína y valproato se ha relacionado con un aumento del riesgo de hiperamoniaquemia relacionada con valproato. Se debe vigilar a los pacientes tratados concomitantemente con estos dos medicamentos para detectar signos y síntomas de hiperamoniaquemia.

Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína

Cloramfenicol, dicumarol, disulfiram, tolbutamida, isoniazida, fenilbutazona, salicilatos, clordiazepóxido, fenotiacinas, diazepam, estrógenos, etosuximida, halotano, metilfenidato, sulfonamidas, trazodona, antagonistas H₂, amíodarona, fluoxetina y succinimidas.

Fármacos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína

Carbamazepina, reserpina, diazóxido, ácido fólico, anticoagulantes orales (por ejemplo, rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán), lacosamida, ticagrelor y sucralfato.

Fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína

Fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico.

Los antidepresivos tricíclicos a altas dosis pueden desencadenar convulsiones, siendo necesario un ajuste de las dosis de fenitoína.

El tratamiento combinado con fenitoína y lidocaína por vía intravenosa puede conducir a una depresión cardíaca excesiva.

La fenitoína disminuye la eficacia de los corticosteroides, anticoagulantes cumarínicos, anticonceptivos orales, quinidina, vitamina D, digitoxina, rifampicina, doxiciclina, estrógenos, furosemida y teofilina.

Siempre que sea posible, y especialmente si se sospecha una interacción medicamentosa, se determinarán los niveles séricos de fenitoína.

La fenitoína puede interferir en las siguientes pruebas de laboratorio: metirapona, dexametasona, yodo unido a proteínas, glucosa, fosfatasa alcalina y GGT.

Con el alcohol y los medicamentos que producen depresión del SNC puede potenciarse la depresión del SNC.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Al igual que con otros antiepilépticos, existe relación entre la administración de fenitoína y la aparición de malformaciones congénitas, por ello no debe utilizarse como fármaco de elección durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, debiéndose evaluar en cada caso la relación beneficio/riesgo. No se debe suspender la medicación antiepiléptica si se está administrando para prevenir crisis de gran mal, ya que puede precipitarse un status epiléptico, lo que conlleva el riesgo de producir hipoxia grave en la madre y en el feto.

Durante el embarazo puede incrementarse la frecuencia de convulsiones debido a una alteración en la absorción o metabolismo de la fenitoína. Por ello es muy importante determinar los niveles séricos a fin de adecuar la posología en cada paciente. Después del parto probablemente sea necesario reinstaurar la dosis previa al embarazo. La fenitoína administrada antes del parto produce déficit de vitamina K, y por tanto de los factores de coagulación relacionados con esta vitamina. El riesgo de sangrado en la madre o en el recién nacido puede prevenirse o corregirse con la administración profiláctica de esta vitamina a la madre en el último mes de embarazo y al recién nacido inmediatamente después del nacimiento.

Fenitoína atraviesa la placenta en humanos

La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En humanos, la exposición a fenitoína durante el embarazo se relaciona con una frecuencia de anomalías graves de 2 a 3 veces mayor que la de la población general, que tiene una frecuencia del 2-3 %. Se han notificado anomalías, como hendiduras bucofaciales, anomalías cardíacas, anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y el retraso del crecimiento intrauterino), ya sea individualmente o como parte del síndrome hidantóinico fetal entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína durante el embarazo. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína en monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.

La Fenitoína no se debe utilizar durante el embarazo, excepto cuando exista una necesidad clínica y, si es posible, se debe informar a la mujer del riesgo de daño potencial para el feto.

No se recomienda la lactancia del neonato por parte de madres tratadas con fenitoína, ya que este medicamento se secreta en la leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fenitoína Accord actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Siguiendo las pautas de dosificación y las instrucciones recomendadas la administración de fenitoína es segura y eficaz sin que aparezcan generalmente efectos secundarios. Los principales signos de toxicidad asociados con la administración intravenosa de fenitoína son colapso cardiovascular y/o depresión del sistema nervioso central. Cuando se administra rápidamente puede aparecer hipotensión.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Cardiovasculares: Reacciones cardiotóxicas graves con depresión de la conducción atrial y ventricular, y fibrilación ventricular. También puede aparecer periarteritis nodosa. Estas complicaciones se suelen producir más frecuentemente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos.

Sistema nervioso central: La mayoría de las reacciones adversas con fenitoína se producen en el sistema nervioso central, y suelen ser dosis dependientes. Se han descrito casos de nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental. También se han descrito casos de vértigo, insomnio, nerviosismo y cefaleas. Muy raramente se han descrito casos de disquinesias, incluyendo corea, distonia, temblor y asterixis.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, estreñimiento y daño hepático.

Dermatológicos: Rash cutáneo morbiliforme o escarlatiniforme acompañado o no de fiebre, dermatitis exfoliativas, lupus eritematoso.

Se han notificado las siguientes reacciones cutáneas graves con una frecuencia muy rara: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4).

Hematopoyéticos: Algunas complicaciones encontradas han sido fatales. Puede aparecer trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, y linfadenopatía.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: frecuencia no conocida: Aplasia pura de la serie roja

Tejido conectivo: Aspereza de las facciones, ensanchamiento de los labios, hiperplasia gingival, y enfermedad de Peyronie.

Lugar de inyección: Irritación local, inflamación, hipersensibilidad, necrosis, y escara.

Otras: Lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, hepatitis tóxica, y anomalías en las inmunoglobulinas.

Se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con fenitoína. El mecanismo por el cual fenitoína afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Población pediátrica

El perfil de eventos adversos de fenitoína es generalmente similar entre niños y adultos. La hiperplasia gingival ocurre más frecuentemente en pacientes pediátricos y en pacientes con higiene bucal insuficiente.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se desconoce cual es la dosis letal en niños, mientras que en adultos está comprendida entre 2-5 gramos. Los síntomas iniciales de intoxicación son nistagmo, ataxia y disartria.

Otros síntomas indicativos de sobredosis son temblor, hiperflexia, letargo, lenguaje titubeante, náuseas y vómitos. En estos casos deben disminuirse las dosis o suspenderse el tratamiento. El paciente puede llegar al estado de coma e hipotensivo. La muerte es debida a depresión respiratoria y circulatoria. El tratamiento en caso de sobredosificación consiste en mantener la respiración y la circulación sanguínea y tomar las medidas adecuadas de soporte. Puede considerarse el realizar una hemodiálisis ya que la fenitoína no se une en su totalidad a las proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, derivados de la hidantoína Código ATC: N03AB

La fenitoína es un fármaco anticonvulsivante eficaz en el tratamiento del status epilepticus tipo gran mal. Su lugar de acción primario radica en la corteza motora cerebral donde inhibe la propagación de la actividad anticonvulsivante. La fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad causada por una excesiva estimulación o por cambios ambientales que reducen el gradiente de sodio de membrana, al promover la difusión de sodio desde las neuronas. Esta estabilización incluye la disminución de la potenciación post-tetánica en la sinapsis, lo cual impide la propagación del foco epileptógeno cortical a las zonas cerebrales adyacentes. La fenitoína disminuye la máxima actividad cerebral responsable de la fase tónica de las convulsiones tipo gran mal.

La fenitoína también posee una potente acción antiarrítmica cardíaca debida a la estabilización de las células del miocardio, tal como en el sistema nervioso central.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa la vida media plasmática en el hombre se sitúa entre 10-15 horas. El control óptimo sin que se presenten signos clínicos de toxicidad se produce a niveles séricos de 10-20 mcg/ml. El volumen aparente de distribución es de 0,5-0,8 l/kg, de manera que la fenitoína se distribuye en el líquido extracelular e intracelular. Pasa al líquido cefalorraquídeo en su proporción no combinada con proteínas (10%); también atraviesa la barrera placentaria para pasar al feto. Pasa también a la leche materna, pero en concentración inferior a la del plasma materno.

La fenitoína se metaboliza en su mayor parte en el hígado, en los microsomas hepáticos, oxidándose a nivel de uno de los grupos fenilo para conjugarse con el ácido glucurónico. El fármaco libre (3%) y los metabolitos (97%) son eliminados por la bilis en el intestino, desde donde vuelven a absorberse para ser finalmente excretados por el riñón. Una pequeña porción se excreta por la saliva. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

	DL ₅₀	
Ratones	200 mg/Kg	i.p.
Ratas	280 mg/Kg	i.p.
Conejos	125 mg/Kg	i.v.
Perros	90 mg/Kg	i.v.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alcohol etílico 10%
Propilenglicol
Hidróxido sódico
Agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

La solución de fenitoína únicamente es compatible con suero fisiológico, a una concentración final de 1-10 mg/ml.

No se recomienda ninguna otra solución para infusión intravenosa debido a la poca solubilidad del medicamento a pH inferiores a 10.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

FENITOÍNA ACCORD 50mg/ml solución inyectable, presenta dos formatos:

100 mg/2ml:

Ampolla de vidrio con 2 ml de solución conteniendo 100 mg de fenitoína sódica.
Se presenta en envase con 1 ampolla y en envase clínico con 50 ampollas.

250 mg/5ml:

Ampolla de vidrio con 5 ml de solución conteniendo 250 mg de fenitoína sódica.
Se presenta en envase con 1 ampolla y en envase clínico con 50 ampollas.

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 la normativa local.

Sólo deben utilizarse las soluciones transparentes que permanezcan libre de turbideces y precipitados.
Este medicamento debe administrarse lentamente. La velocidad de administración intravenosa no debe superar los 50 mg/minuto en adultos, y 1-3 mg/kg/minuto en neonatos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est, 6ª planta.
08039, Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.303

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

21 de marzo de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2021