

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Desmopresina Teva 0,1 mg comprimidos EFG

Desmopresina Teva 0,2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Desmopresina Teva 0,1 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido de 0,1 mg contiene acetato de desmopresina equivalente a 0,089 mg de desmopresina.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 138,9 mg de lactosa monohidrato

Desmopresina Teva 0,2 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido de 0,2 mg contiene acetato de desmopresina equivalente a 0,178 mg de desmopresina.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 138,8 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Desmopresina Teva 0,1 mg comprimidos: Comprimidos blancos, biconvexos, ovales, grabados con una "D", con una ranura y grabado "0,1" en un lado y liso en la otra.

Desmopresina Teva 0,2 mg comprimidos: Comprimidos blancos, biconvexos, redondos, grabados con una "D", con una ranura y grabado "0,2" en un lado y liso en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Diabetes insípida central
- Enuresis nocturna en niños mayores de 5 años.
- Tratamiento de nicturia debida a poliuria nocturna en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Si aparecen signos o síntomas de retención de líquidos y/o hiponatremia (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones y coma), se debe interrumpir el tratamiento hasta que el paciente se haya recuperado por completo. Cuando se reinicia el tratamiento, se debe observar la restricción de líquidos y controlar los niveles séricos de sodio (ver sección 4.4).

Si no se logra el efecto clínico deseado después de 4 semanas de titulación de la dosis, se debe suspender el tratamiento.

Posología

La dosis de desmopresina debe ajustarse de manera individual.

Diabetes insípida

Adultos y población pediátrica

Una dosis de inicio adecuada tanto para niños como para adultos es de 100 microgramos (0.1 mg) tres veces al día. La dosificación debe ajustarse de acuerdo a la respuesta del paciente. La experiencia clínica ha demostrado que la dosis diaria oscila entre los 200 microgramos (0.2 mg) y 1,200 microgramos (1.2 mg). La dosis de mantenimiento para la mayoría de los pacientes es de 100-200 microgramos (0,1-0,2 mg) tres veces al día.

Enuresis nocturna

Población pediátrica mayor de 5 años

La dosis inicial adecuada es de 200 microgramos (0,2 mg) a la hora de acostarse. La dosis puede aumentarse hasta 400 microgramos (0,4 mg) si la dosis inferior no es suficientemente efectiva. Se debe restringir y controlar la ingesta de líquidos (ver sección 4.4).

La desmopresina está indicada para periodos de tratamiento de hasta 3 meses.

En relación con el tratamiento a largo plazo, se debe introducir un periodo sin tratamiento de al menos una semana cada tres meses para evaluar si se ha producido la curación espontánea.

Nicturia

Antes de hacer un diagnóstico de poliuria nocturna, se debe medir por lo menos durante 48 horas la frecuencia y el volumen de la producción de orina. Si la producción de orina nocturna supera la capacidad de la vejiga o es superior a 1/3 de la producción de orina durante 24 horas, es indicativo de poliuria nocturna.

La dosis inicial recomendada es de 100 microgramos (0,1 mg) al acostarse. Si el efecto es inadecuado, la dosis puede aumentarse semanalmente a 200 microgramos (0,2 mg) y posteriormente hasta 400 microgramos (0,4 mg). Se debe restringir y controlar la ingesta de líquidos (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) tienen un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia (ver sección 4.4). Si se decide el tratamiento, se debe determinar el sodio sérico antes de iniciar el tratamiento. En caso de hiponatremia, no se debe iniciar el tratamiento (ver también la sección 4.3). El tratamiento puede iniciarse con concentraciones séricas normales de sodio. El sodio sérico debe medirse al inicio, tres días después del inicio del tratamiento o en cualquier aumento de dosis y regularmente durante el tratamiento en terapia prolongada.

Forma de administración

Los comprimidos de desmopresina no deben tomarse con comidas y el momento de la ingesta debe ser coherente en relación con la ingesta de alimentos (ver sección 4.5).

.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Polidipsia habitual o psicógena (resultado de la producción de orina superior a 40 ml/kg/24 horas)
- Historial médico de insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca conocida, sospecha de insuficiencia cardíaca, o algún otro problema que requiera el tratamiento con diuréticos. La insuficiencia cardíaca es un problema en la función de bombeo del corazón para el cual se requiere tratamiento médico.
- Fallo renal moderado o grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min)

- Hiponatremia conocida.
- Síndrome de secreción inapropiada de HAD. (SIHAD)- un problema que implica la producción de ADH inapropiadamente alta
- Enfermedad de Von Willebrand tipo IIB
- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

El sentimiento de sed es automáticamente inhibido con un tratamiento adecuado de comprimidos de desmopresina. Sin embargo, existe un riesgo potencial por la retención de líquidos, en casos severos, se puede producir una intoxicación por agua (sobrehidratación e hiponatremia) si se bebe mucho durante el tratamiento con comprimidos de desmopresina acetato. Por ello se recomienda que este peligro sea advertido a los pacientes, en particular a las personas de edad avanzada y a los padres de niños pequeños.

Con enuresis nocturna

El tratamiento con desmopresina de la nicturia debido a poliuria nocturna en adultos debe ser iniciado y controlado por especialistas con experiencia en este tratamiento.

Para el tratamiento de la enuresis nocturna y nicturia, debe limitarse la ingesta de líquidos todo lo que sea posible desde 1 hora antes de la administración a la hora de acostarse hasta la mañana siguiente y en todo caso por lo menos 8 horas tras la administración de comprimidos de desmopresina acetato. Se recomienda por lo tanto que el consumo durante este período de líquidos se produzca exclusivamente debido a la sensación de sed. El tratamiento debe ser revisado cada tres meses para determinar si todavía hay necesidad de tratamiento. Esto puede llevarse a cabo intercalando al menos una semana sin medicación. La desmopresina acetato no se puede dar para la enuresis en niños menores de 5.

El tratamiento sin restricción de líquidos simultánea puede dar lugar a la retención de líquidos y / o hiponatremia con o sin signos o síntomas de advertencia concurrentes (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, aumento de peso y en casos muy graves, convulsiones y coma). Se ha notificado repetidamente edema cerebral en niños y adultos jóvenes tratados con desmopresina para la enuresis nocturna.

En los pacientes con incontinencia de urgencia, deberían ser tratadas o excluidas las causas orgánicas más frecuentes de la micción o la nicturia (por ejemplo, hiperplasia prostática benigna (HPB), infección del tracto urinario, cálculos en la vejiga o tumores, trastornos de la vejiga del esfínter), polidipsia, una diabetes mellitus inadecuadamente controlada o la causa específica del problema.

Comorbilidad

Se debe tener un cuidado especial en la toma de líquidos en pacientes con una enfermedad en el balance de agua y/o electrolitos (por ejemplo, en condiciones de infecciones sistémicas, fiebre o SIHAD) y de la misma manera en pacientes con un riesgo elevado de presión intracraneal. La retención de líquidos puede ser monitorizada simplemente por el peso del paciente o por la determinación del sodio plasmático o la osmolalidad del plasma.

En caso de enfermedades caracterizadas por un desequilibrio de líquidos y / o electrolítico, el tratamiento con desmopresina debe interrumpirse (por ejemplo, en caso de infecciones sistémicas, fiebre o gastroenteritis).

Las personas mayores y los pacientes con sodio sérico bajo pueden tener un mayor riesgo de hiponatremia.

Antes del inicio del tratamiento debe considerarse la disfunción grave de vejiga y obstrucción de la salida de orina.

El efecto antidiurético de la desmopresina es menor de lo habitual en enfermedades renales crónicas.

El medicamento debe administrarse con precaución y la dosis debe ser reducida si es necesario en pacientes con trastornos cardiovasculares o en pacientes afectados con asma, epilepsia y migraña.

La desmopresina debe utilizarse con precaución y la dosis debe ajustarse en función de la osmolaridad del plasma en pacientes con fibrosis quística.

Uso de otros medicamentos

El riesgo de intoxicación con agua es elevado con el uso simultáneo de otros medicamentos que puedan liberar vasopresina (ADH), como los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina, carbamazepina y otros antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas (ver sección 4.5).

Precauciones para prevenir la hiponatremia deberían tenerse en cuenta con el uso concomitante de AINEs (ver sección 4.5)

Durante el tratamiento con desmopresina puede que sea necesario controlar el peso corporal, los niveles séricos de sodio y / o la presión arterial.

Excipientes

Lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento..

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha notificado un efecto mayor (pero no prolongado) del acetato de desmopresina debido al tratamiento concomitante con indometacina. Hay que prestar atención al hecho de que la dosis de comprimidos de acetato de desmopresina, posiblemente, pueda requerir un ajuste con el uso simultáneo de éstos dos medicamentos y posiblemente también con combinaciones de otros AINE con los comprimidos de acetato de desmopresina. Esto se debe a que los AINEs pueden causar retención de líquidos / hiponatremia (ver sección 4.4).

Se conoce que los medicamentos que modifican la liberación de HAD (como los antidepresivos tricíclicos, ISRSs, clorpromazina y carbamazepina) pueden causar un efecto antidiurético adicional que puede aumentar la retención de agua / hiponatremia (ver sección 4.4).

El uso simultáneo con loperamida puede dar lugar a una elevación del tripe o cuádruple de la concentración plasmática de desmopresina, lo cual puede provocar un aumento del riesgo de retención agua/hiponatremia. Otros medicamentos que retardan el transporte intestinal pueden tener el mismo efecto. Sin embargo, esto no ha sido estudiado.

Además es poco probable que la desmopresina pueda tener una interacción con los medicamentos que se metabolizan por el citocromo P450, porque se ha demostrado en estudios *in vitro* que la desmopresina no inhibe estas enzimas hepáticas. De todas formas, no se han realizado estudios de interacción *in vivo* formales.

El tratamiento concomitante con dimeticona puede reducir la absorción de desmopresina.

Una comida estandarizada con un 27% de grasa disminuyó significativamente la absorción (velocidad y magnitud) de la desmopresina administrada por vía oral en aproximadamente un 40%. No se observó ningún efecto significativo en la farmacodinamia (producción de orina u osmolalidad). Sin embargo, no se puede descartar que algunos pacientes logren un efecto diferente cuando la desmopresina se toma junto con alimentos. En dosis bajas, la ingesta de alimentos puede reducir la duración del efecto antidiurético.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre un número limitado (n=53) de embarazos expuestos en mujeres con diabetes insípida, así como los datos sobre un número limitado (n=54) de embarazos expuestos en mujeres con enfermedad de von Willebrand, no indican efectos adversos de la desmopresina en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

Se debe tener precaución al prescribir desmopresina a mujeres embarazadas. Se recomienda el control de la presión arterial debido al mayor riesgo de preeclampsia

Lactancia

Los resultados de los análisis llevados a cabo en leche de madres lactantes tratadas con altas dosis de desmopresina (300 microgramos vía nasal) muestran que las cantidades de desmopresina que pueden pasar al niño son considerablemente inferiores a las cantidades necesarias para afectar la diuresis.

La desmopresina puede utilizarse durante la lactancia

Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La desmopresina tiene una influencia nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Adultos

Basado en la frecuencia de reacciones adversas al medicamento notificadas en ensayos clínicos con desmopresina oral realizados en adultos para el tratamiento de la nicturia (N = 1557) combinados con la experiencia posterior a la comercialización para todas las indicaciones en adultos (incluida la diabetes insípida central). Las reacciones que solo se ven en la comercialización posterior se han agregado en la columna de frecuencia "No conocida".

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100) | Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--|-------------------------|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Hiponatremia* | | | Deshidratación**, Hipernatremia** |
| Trastornos psiquiátricos | | | Insomnio | Estados de confusión | |

| | | | | | |
|--|------------------|---|--|---------------------|---------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza* | Mareos* | Somnolencia, Parestesia | | Convulsiones*, astenia**, coma* |
| Trastornos oculares | | | Problemas oculares | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Vértigo* | | |
| Trastornos cardiacos | | | Palpitaciones | | |
| Trastornos vasculares | | Hipertensión | Hipotensión ortostática | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Disnea | | |
| Trastornos gastrointestinales | | Náuseas*, Dolor abdominal*, Diarrea, Estreñimiento, vómitos | Dispepsia, Flatulencia, Hinchazón y distensión | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | Sudoración, prurito, erupción, urticaria | Dermatitis alérgica | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | Espasmos musculares, mialgia | | |
| Trastornos renales y urinarios | | Polakisuria | Micción urgente, trastornos urinarios | | |
| Trastornos generales y en el lugar de administración | | Edema, fatiga | Malestar*, Dolor en el pecho, enfermedad similar a la gripe | | |
| Investigaciones | | | Aumento de peso*, aumento de enzimas hepáticas, Hipocalcemia | | |

* La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareos, confusión, malestar general, deterioro de la memoria, vértigo, caídas y, en casos graves, convulsiones y coma (ver también la sección 4.4).

** Solo se ve en la indicación CDI.

Niños y adolescentes

Basado en la frecuencia de reacciones adversas al medicamento notificadas en ensayos clínicos con desmopresina oral realizados en niños y adolescentes para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria (N = 1923). Los eventos que solo se ven en la comercialización posterior se han agregado en la columna de frecuencia 'No conocida'.

| Sistema clasificación de órganos | Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|--|--|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | Hiponatremia* |
| Trastornos psiquiátricos | | Labilidad afectiva, agresión | Síntomas de ansiedad, pesadillas** Cambios de humor** | Comportamientos anormales, trastornos emocionales, depresión, alucinaciones, insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | | Somnolencia | Trastornos de atención, Hiperactividad psicomotora, convulsiones* |
| Trastornos vasculares | | | Hipertensión | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | Epistaxis |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal, Náusea*, Vómitos*, Diarrea | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | Dermatitis alérgica, prurito, sudoración, urticaria |
| Trastornos generales y en el lugar de administración | | Edema periférico, fatiga | Irritabilidad | |

* La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareos, confusión, malestar general, deterioro de la memoria, vértigo, caída y colapso y, en casos graves, convulsiones y coma (ver también la sección 4.4).

** Poscomercialización informada principalmente en niños (<12 años)

Otras poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con niveles séricos de sodio por debajo del rango normal pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia (ver sección 4.4).

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 website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis puede desencadenar en una intoxicación por agua. La sobrehidratación puede presentarse si se consume una elevada cantidad de agua durante el tratamiento.

Síntomas graves de la retención de líquidos:
Convulsiones y pérdida del conocimiento

Tratamiento

Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe ser individualizado, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

La hiponatremia se trata interrumpiendo el tratamiento con desmopresina, limitación de la ingesta de líquidos con tratamiento sintomático si fuera necesario.

El efecto antidiurético puede continuar durante un largo periodo de tiempo en casos de sobredosis, por lo que debería tenerse en cuenta las elevadas interacciones con otros medicamentos que se excretan renalmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vasopresina y análogos

Código ATC: H01BA02

La Desmopresina es un análogo estructural sintético de la hormona hipofisaria natural arginina-vasopresina. La desmopresina se distingue de la hormona natural por dos diferencias químicas: desaminación de la cisteína y la sustitución de la 8-L-arginina por la 8-D-arginina. Este cambio prolonga considerablemente el efecto antidiurético y casi elimina el efecto presor a dosis terapéuticas. La desmopresina es un agente muy potente con una EC₅₀ de 1.6 pg/ml de efecto antidiurético. La duración del efecto esperado tras la administración oral es de 6 a 14 horas o más.

Los ensayos clínicos de los comprimidos de desmopresina para nicturia mostraron lo siguiente:

- El 39% de los pacientes experimentaron una reducción de al menos el 50% en la micción nocturna. La reducción correspondiente a los pacientes que recibieron tratamiento con placebo fue del 5% (p <0,0001).

- La media de micción nocturna disminuyó en un 44% en el grupo de la desmopresina en comparación con un 15% en el grupo placebo ($p < 0,0001$).
- La duración media del primer sueño inalterado aumentó un 64% en el grupo de la desmopresina en comparación con un 20% en el grupo placebo ($p < 0,0001$).
- La duración promedio de la primer sueño inalterado aumentó en dos horas cuando se administró desmopresina en comparación con los 31 minutos cuando se administró el placebo ($p < 0,0001$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de desmopresina varía entre 0.08% y 0.16%. La biodisponibilidad de la desmopresina varía de moderada a sustancialmente, tanto intra como interindividualmente. La ingesta concomitante de alimentos disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 40%. La concentración media plasmática máxima se alcanza a las dos horas después de la administración.

Distribución

El volumen de distribución es de 0.2 a 0.3 l / kg. La desmopresina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo o Biotransformación

Estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos han demostrado que ninguna cantidad significativa de desmopresina se metaboliza en el hígado. En el metabolismo in vivo en el hígado por tanto, es poco probable.

Eliminación

Tras la administración intravenosa, el 45% de la desmopresina administrada se encuentra en la orina dentro de las 24 horas siguientes. El aclaramiento es aproximadamente de 7,6 l/h y la vida plasmática media es de 2-3 h.

Linealidad/no linealidad

No hay indicios de falta de linealidad en ninguno de los parámetros farmacocinéticos de la desmopresina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Según el grado de insuficiencia renal, el AUC y la vida media aumentaron con la gravedad de la insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min) está contraindicada la desmopresina.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios.

Niños

Se ha estudiado la farmacocinética poblacional de comprimidos de desmopresina en niños con ENP. El aclaramiento (Cl/F) fue aproximadamente un 30 % menor en comparación con los adultos; sin embargo, debido a la alta variabilidad, esta diferencia no fue significativa.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y toxicidad reproductiva.

El deterioro de la función renal, con un aumento de la creatinina sérica, así como la degeneración hialina del epitelio tubular, se ha demostrado en ratas a una dosis diaria de 47,4 microgramos / kg de peso corporal, es decir, en las exposiciones consideradas suficientemente superiores a la máxima exposición de los seres humanos. Las alteraciones fueron reversibles después de la interrupción del tratamiento con desmopresina. No se dispone de investigaciones sobre las propiedades carcinogénicas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona
Almidón pregelatinizado
Sílice coloidal anhidro
Estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: No conservar por encima de los 30°C

Frasco: No conservar por encima de los 30°C, mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

OPA/Alu/PVC-envase blíster de aluminio

Frasco: frasco de 30 ml blanco opaco de PE y tapa de PP blanca opaca con desecante y cierre de seguridad para niños.

Tamaños de envases:

Desmopresina Teva 0,1 mg comprimidos EFG

7, 10, 15, 30, 50 (envase clínico), 60, 90 y **100** comprimidos

Desmopresina Teva 0,2 mg comprimidos EFG

10, 15, **30**, 50 (envase clínico), 60, 90, 100 y 200 (2x100) comprimidos.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEVA PHARMA, S.L.U.
Anabel Segura 11 Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2024