

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MENJUGATE 10 microgramos suspensión inyectable vial

Vacuna conjugada frente al meningococo del grupo C.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Oligosacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo C (cepa C11) conjugado a	10 microgramos
proteína CRM197 ¹ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	12,5 a 25,0 microgramos
adsorbido a hidróxido de aluminio	0,3 a 0,4 mg de Al ³⁺

¹CRM197 (Material reactivo cruzado 197)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Suspensión (vial): blanco opalescente

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa de niños a partir de los 2 meses de edad, adolescentes y adultos, para la prevención de la enfermedad invasora causada por *Neisseria meningitidis* de grupo C.

El uso de Menjugate debe estar sujeto a las recomendaciones oficiales.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Población pediátrica

Inmunización primaria

Niños a partir de 2 meses de edad y hasta los 12 meses: administrar 2 dosis, de 0,5 ml cada una, con un intervalo de, al menos, 2 meses entre las dosis (ver sección 4.5 sobre coadministración de Menjugate con otras vacunas).

Niños mayores de 12 meses: una dosis única de 0,5 ml.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Menjugate en niños menores de 2 meses de edad. No se dispone de datos.

Dosis de recuerdo

Se recomienda administrar una dosis de recuerdo después de finalizar la inmunización primaria en niños. La fecha de esta dosis debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

En las secciones 5.1 y 4.5 respectivamente, se proporciona la información sobre las respuestas a las dosis de recuerdo y en la coadministración con otras vacunas de la infancia.

Todavía no se ha establecido la necesidad de otras dosis de refuerzo en individuos vacunados con una única dosis (es decir, 12 meses de edad o más al ser vacunados por primera vez) (ver sección 5.1).

Adolescentes y adultos

Menjugate se debe administrar en una sola inyección de 0,5 ml.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos en adultos de 65 años de edad y mayores (ver sección 5.1).

No existen datos sobre el uso de diferentes vacunas conjugadas frente al Meningococo del grupo C durante la inmunización primaria o las dosis de recuerdo. Siempre que sea posible, se debe usar la misma vacuna.

Forma de administración

Inyección intramuscular. La vacuna (0,5 ml) se administrará mediante inyección intramuscular profunda, preferentemente en la zona anterolateral del muslo en lactantes y en la región deltoidea en los niños más mayores, adolescentes y adultos.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:

La vacuna no debe inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica.

No mezclar Menjugate en la misma jeringa con otras vacunas. En caso de administrar más de una vacuna, se deben utilizar lugares de inyección diferentes (ver sección 4.5).

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la vacuna incluidos en la sección 6.1, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197), o reacción potencialmente mortal tras la administración previa de una vacuna con componentes similares (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de inyectar cualquier vacuna, la persona responsable de su administración debe tomar todas las precauciones oportunas para prevenir reacciones alérgicas o de otro tipo. Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de control médico y tratamiento apropiado para uso inmediato, en el caso poco probable de producirse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones asociadas a la ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones asociadas al estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento.

Menjugate no protege frente a enfermedades meningocócicas causadas por otros tipos de bacterias meningocócicas. No se puede garantizar la protección completa frente a las infecciones causadas por meningococos del grupo C.

No se dispone de datos sobre el uso de esta vacuna en el control de brotes de meningitis C.

En personas con déficit en la producción de anticuerpos, la vacunación puede no producir una respuesta de anticuerpos protectora apropiada. Menjugate no se ha evaluado de forma específica en individuos inmunocomprometidos. Las personas con infección por VIH, deficiencias del complemento y las personas con asplenia funcional o anatómica pueden obtener una respuesta inmune al recibir vacunas conjugadas de meningococo del grupo C, sin embargo, se desconoce el grado de protección que podrían alcanzar.

Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del grupo C, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Menjugate.

Aunque se han observado síntomas de meningismo, como dolor/rigidez de cuello o fotofobia, no hay evidencia de que la vacuna cause meningitis meningocócica C. Debe mantenerse la alerta clínica ante la posibilidad de meningitis coincidente.

Las vacunas conjugadas que contienen CRM197 no deben considerarse agentes inmunizantes frente a la difteria. No se recomienda modificar la pauta de administración de las vacunas que contienen toxoide diftérico.

Cualquier infección aguda o enfermedad febril es motivo para retrasar la administración de Menjugate excepto cuando a criterio del médico, tal retraso pueda provocar un riesgo mayor. Una infección leve o una enfermedad menor con fiebre generalmente no es causa suficiente para retrasar la inmunización.

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en lactantes muy prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

La vacuna no debe ser inyectada por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica.

No se ha evaluado Menjugate en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. En personas con riesgo de hemorragia tras una inyección intramuscular se debe evaluar la relación riesgo-beneficio.

No se dispone de datos en adultos de 65 años de edad y mayores.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No mezclar Menjugate en la misma jeringa con otras vacunas.

Si hubiera que administrar dos o más vacunas a la vez, deberá hacerse en lugares de inyección diferentes, preferiblemente en brazos o piernas distintos.

La administración de Menjugate al mismo tiempo que las siguientes vacunas (pero, administradas en distintos lugares de inyección) no redujo en estudios clínicos la respuesta inmunológica de estos otros antígenos:

- Poliomielitis (vacunas inactivada de la polio [VIP] y vacuna oral de la polio [VOP]);
- Toxoides de difteria (D) y tétanos (T) solos o en combinación con vacuna de tos ferina de célula entera (Pw) o acelular (Pa);
- Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib);
- Vacuna de Hepatitis B (VHB) administrada sola o al mismo tiempo que D, T, Hib, VIP y Pa administradas como vacuna combinada;
- Vacuna combinada de sarampión, parotiditis y rubeola;
- Vacuna conjugada neumocócica 7-valente (Prevenar). Se evaluó el efecto de la administración concomitante de Menjugate con vacuna conjugada neumocócica 7-valente (Prevenar) y vacuna hexavalente (DTPa – VHB – VIP – Hib) sobre las respuestas inmunitarias en lactantes vacunados con una media de edad de 2, 4,5 y 6,5 meses. No se ha evaluado el potencial de interferencia inmunitaria en otros programas de vacunación primaria.

Se observaron pequeñas variaciones en el título de anticuerpos (media geométrica de los títulos) entre estudios; sin embargo, el significado clínico de estas observaciones, si lo hubiera, no se ha establecido.

En varios estudios con diferentes vacunas, la administración concomitante de conjugados meningocócicos del grupo C con combinaciones que contienen componentes de Pa (con o sin VIP, antígeno de superficie de Hepatitis B o conjugados Hib) ha demostrado menores títulos de anticuerpos (media geométrica de los títulos) comparado con las administraciones separadas o coadministraciones con vacunas de pertussis de célula entera. Las proporciones de sujetos que alcanzan títulos de SBA de al menos 1:8 ó 1:128 no se ven afectadas. Actualmente, se desconocen las implicaciones potenciales de estas observaciones en la duración de protección.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos acerca del uso de esta vacuna en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en conejos en los diferentes estadios de gestación no han demostrado riesgos para el feto tras la administración de Menjugate. Sin embargo, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad por meningococo del grupo C, el embarazo no debería descartar la vacunación cuando exista un riesgo de exposición claramente definido.

Lactancia

No se dispone de información sobre la seguridad de esta vacuna durante la lactancia. Se debe evaluar la relación beneficio-riesgo antes de decidir si se efectúa la vacunación durante el período de lactancia.

Fertilidad

No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad en estudios con humanos o animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Se ha informado de la aparición infrecuente de mareos después de la vacunación. Este efecto puede afectar temporalmente a la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Lista de reacciones adversas

En cada nivel de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente. Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

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 puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

A continuación se incluyen las reacciones adversas comunicadas en diferentes grupos de edad. Las reacciones adversas fueron recogidas el día de la vacunación y en los días sucesivos durante al menos 3 y hasta 6 días tras la vacunación. La mayor parte de las reacciones adversas fueron autolimitadas y se resolvieron durante el período de seguimiento.

En todos los grupos de edad, las reacciones en el lugar de la inyección (que incluyen enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad/dolor) fueron muy frecuentes (oscilando entre 1 de cada 3 niños mayores de 1 año y 1 de cada 10 niños de edad preescolar). Sin embargo, habitualmente no fueron clínicamente significativas. El enrojecimiento o hinchazón de al menos 3 cm y sensibilidad que pudieran interferir con el movimiento durante más de 48 horas fue infrecuente.

La fiebre de al menos 38,0°C es frecuente (oscilando desde 1 por cada 20 niños pequeños (entre 12 y 36 meses) hasta 1 por cada 10 niños de edad preescolar), pero habitualmente no excedió de 39,1°C, especialmente en los grupos de mayor edad.

En lactantes y niños pequeños (entre 12 y 36 meses), síntomas como llanto y vómitos fueron frecuentes tras la vacunación. Después de la vacunación fueron muy frecuentes los síntomas irritabilidad, somnolencia, alteraciones del sueño, anorexia, diarrea y vómitos (lactantes). No hay evidencia de que estos síntomas estuvieran causados por Menjugate sino por otras vacunas administradas concomitantemente, especialmente DTP.

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos incluyen mialgia y artralgia. Se comunicó frecuentemente somnolencia en niños pequeños. La cefalea fue muy frecuente en escolares de secundaria y frecuente en escolares de primaria.

Reacciones adversas recogidas en diferentes grupos de edad

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad/dolor)

Frecuentes: Fiebre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$.

Reacciones adicionales comunicadas en lactantes y niños pequeños (entre 12 y 36 meses)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea y anorexia, vómitos (lactantes).

Frecuentes: Vómitos (niños pequeños (entre 12 y 36 meses)).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Irritabilidad, somnolencia y alteración del sueño.

Frecuentes: Llanto.

Reacciones adicionales comunicadas en niños más mayores y adultos

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea (adultos).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Mialgia y artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Malestar general, cefalea (escolares de secundaria).

Frecuentes: Cefalea (escolares de primaria).

La seguridad de la formulación líquida de Menjugate se comparó con la de su formulación liofilizada en un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 989 niños con edades comprendidas entre los 12 meses y los 2 años. El perfil de seguridad de ambas formulaciones de Menjugate fue similar.

Reacciones adversas comunicadas en la vigilancia post-comercialización (en todas las edades)

Las reacciones sospechosas comunicadas con mayor frecuencia en la vigilancia post-comercialización incluyen mareos, pirexia, cefalea, náuseas, vómitos y desvanecimientos.

Los datos que se incluyen a continuación, se refieren a las tasas de comunicaciones espontáneas comunicadas de ésta y otras vacunas conjugadas frente al meningococo del grupo C y se han calculado utilizando como numerador el número de comunicaciones recibidas y como denominador el número total de dosis distribuidas.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: Linfadenopatía, anafilaxia incluyendo choque anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncoespasmos, edema facial y angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Mareos, convulsiones incluyendo las de tipo febril, desvanecimientos, hipoestesia y parestesias, e hipotonía.

Se han notificado casos muy raros de convulsiones después de la vacunación con Menjugate; en general, los individuos se recuperaron rápidamente. Algunas de las convulsiones comunicadas pudieron ser

desvanecimientos. La tasa comunicada de convulsiones fue inferior a la tasa general de epilepsia en niños. En los lactantes, las convulsiones estuvieron generalmente asociadas a fiebre, tratándose probablemente de convulsiones febriles.

Se han notificado casos muy raros de alteraciones visuales y fotofobia después de la vacunación con vacunas conjugadas frente al meningococo del grupo C, generalmente en combinación con otros síntomas neurológicos como dolor de cabeza y mareos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en lactantes muy prematuros (de ≤ 28 semanas de gestación) (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales

Muy raros: Vómitos, náuseas y diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: Erupción, urticaria, prurito, púrpura, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: Mialgia y artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raros: hinchazón extensa del miembro vacunado.

Se ha notificado recaída del síndrome nefrótico en asociación con las vacunas conjugadas de meningococo del grupo C.

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 en www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis. Dado que cada inyección es una dosis única de 0,5 mililitros, no es probable que ocurran sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH07.

Inmunogenicidad

No se han realizado ensayos clínicos prospectivos de eficacia.

La prueba de actividad bactericida del suero (SBA) descrita a continuación fue realizada con suero humano como fuente de complemento. Los resultados de la prueba de actividad bactericida del suero (SBA) obtenidos con suero humano como fuente de complemento no pueden ser directamente comparados con los estudios realizados con suero de conejo como fuente de complemento.

Se dispone de datos sobre el uso de una inmunización primaria de 2 dosis a partir de un ensayo clínico con la formulación liofilizada que comparó un programa de vacunación a los 2, 3, 4 meses con un programa de vacunación a los 2, 4 meses en 241 niños. Un mes después de la finalización de dichas pautas de vacunación primaria casi todos los individuos habían alcanzado títulos de hSBA $\geq 1:8$ (100% y 98% en los respectivos grupos). A los 28 días después de una dosis adicional de una vacuna de MenC no conjugada a los 12 meses de edad, todos los 50 individuos vacunados con 3 dosis y 54/56 (96%) vacunados con 2 dosis alcanzaron títulos de hSBA $\geq 1:8$.

En los estudios clínicos, comparando con vacunas no conjugadas de polisacáridos meningocócicos comercializadas, se observó que la respuesta inmunitaria inducida por la formulación liofilizada de Menjugate era superior en niños pequeños (entre 12 y 36 meses), niños más mayores y adolescentes, y fue comparable en los adultos (ver tabla). Además, a diferencia de las vacunas no conjugadas de polisacáridos, Menjugate induce memoria inmunológica después de la vacunación, aunque la duración de la protección no se ha establecido todavía.

No hay datos en adultos de 65 años y mayores.

Comparación del porcentaje de personas, por edad al reclutamiento, con títulos séricos bactericidas antimeningococo C $\geq 1:8$ (complemento humano) a 1 mes tras una inmunización con Menjugate u otra vacuna no conjugada de polisacáridos meningocócicos comercializada								
	1-2 años de edad		3-5 años de edad		11-17 años de edad		18-64 años de edad	
	Menjugate n=237	MenPS (1) n=153	Menjugate n=80	MenPS (1) n=80	Menjugate n=90	MenPS (2) n=90	Menjugate n=136	MenPS (2) n=130
SBA % $\geq 1:8$ (IC95%)	78% (72-83)	19% (13-26)	79% (68-87)	28% (18-39)	84% (75-91)	68% (57-77)	90% (84-95)	88% (82-93)
Complemento humano								

MenPS =vacuna no conjugada de polisacáridos comercializada

(1) = serogrupos A, C W-135 y Y, conteniendo 50 μ g de serogrupo C por dosis.

(2) = serogrupos A y C, conteniendo 50 μ g de serogrupo C por dosis.

En un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 989 niños con edades comprendidas entre los 12 meses y los 2 años se comparó la inmunogenicidad de la formulación líquida de Menjugate con la de su formulación liofilizada, elaborada con principio activo de dos centros de fabricación diferentes. La media geométrica de los títulos para la formulación líquida de Menjugate fue de 4,69 (4,01-5,49); para la formulación liofilizada de Menjugate, la media geométrica de los títulos fue de 5,6 (4,79-6,54) y de 6,34 (5,4-7,45). La respuesta de anticuerpos inducida por ambas formulaciones de Menjugate fue similar. Esto se puso de manifiesto por el hecho de que el IC bilateral del 95% para los cocientes de las medias geométricas de los títulos del grupo de vacuna correspondiente se mantuvo dentro del intervalo de equivalencia predefinido (0,5-2,0) 28 días después de la vacunación. En el mismo punto temporal, la proporción de sujetos con hSBA $\geq 1:8$ fue del 60% (54-65) para la formulación líquida, y del 63% (57-69) y el 70% (64-76) para la formulación liofilizada. Estos resultados fueron congruentes con la tasa combinada observada en niños pequeños (entre 12 y 36 meses) en estudios anteriores (63%, IC 60-67) con la formulación liofilizada de Menjugate.

No existen datos para niños de entre 2 y 12 meses de edad con la formulación líquida.

Dado que es una vacuna, no se han realizado estudios farmacodinámicos con Menjugate.

Vigilancia post comercialización después de la campaña de vacunación en el Reino Unido

Los cálculos de la efectividad de la vacuna en el programa de inmunización rutinaria de Reino Unido (usando distintas cantidades de tres vacunas conjugadas meningocócicas del grupo C) durante el periodo desde la introducción a finales de 1999 hasta Marzo 2004 han demostrado la necesidad de una dosis de recuerdo al finalizar la inmunización primaria (tres dosis administradas a 2, 3 y 4 meses). Durante un año

después de finalizar la inmunización primaria, se estimó la efectividad de la vacuna en la cohorte de niños en un 93% (intervalos de confianza 95% entre 67 y 99). Sin embargo, pasado un año de la finalización de la inmunización primaria, se observó una clara evidencia de disminución de la protección. Hasta el 2007, los cálculos de efectividad en cohortes de edad entre 1-18 años que recibieron una dosis única de vacuna conjugada meningocócica del grupo C durante el inicio de la campaña de vacunación en el Reino Unido son de entre 83% y 100%. Los datos no muestran un descenso significativo en efectividad en estas cohortes de edad si se comparan periodos de tiempo menores a un año o un año o más desde la vacunación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dado que es una vacuna, no se han realizado estudios farmacocinéticos con Menjugate.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción (estudios embriofetales).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Histidina
- Cloruro sódico
- Agua para preparaciones inyectables

Para consultar el adsorbente, ver sección 2.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. Conservar el vial en la caja de cartón para protegerlos de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Menjugate se presenta en forma de:

Vial (vidrio de tipo I) con tapón (goma bromobutílica) con 0,6 ml de vacuna.

Los envases contienen 1, 5 y 10 dosis individuales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agitar suavemente el vial con la vacuna. Con una jeringa y una aguja adecuada (21G, 1½ pulgadas [40 mm] de longitud), extraer todo el contenido del vial. Antes de la inyección, cambiar la aguja por otra adecuada para la administración. La vacuna debe examinarse visualmente para comprobar que no presente partículas ni cambios de color antes de la administración. Comprobar que la jeringa no contenga burbujas de aire antes de inyectar la vacuna. Si se observa alguna partícula extraña y/o algún cambio en su aspecto físico, se deberá desechar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GSK Vaccines S.R.L.
Via Fiorentina 1
53100 Siena,
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vial: 79866

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

Fecha de la primera autorización: Agosto 2015
Fecha de la renovación de la autorización: Enero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2020