

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tioguanina Aspen 40 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 40 mg de tioguanina

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 150 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Los comprimidos de Tioguanina Aspen son comprimidos ranurados, redondos, entre blancos y blancuzcos, y biconvexos, con la impresión «T40» en la parte superior, y sin ranurado ni grabado en la parte inferior.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tioguanina Aspen está indicada principalmente para el tratamiento de leucemias agudas, en particular:

- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia linfoblástica aguda.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis exacta y la duración de la administración dependerá del estadio y tipo de proceso neoplásico a tratar así como de la naturaleza y la dosificación de los citostáticos que se administren conjuntamente.

La dosificación debe ajustarse a las necesidades de cada paciente en función de la respuesta clínica y de la aparición o gravedad de la toxicidad.

Tioguanina Aspen se absorbe de forma variable tras su administración oral y pueden reducirse los niveles plasmáticos del fármaco tras la émesis o ingesta de alimentos.

Tioguanina Aspen se puede utilizar en cualquier etapa previa a la terapia de mantenimiento en ciclos breves, como por ejemplo, de inducción, consolidación o intensificación. Sin embargo, no se recomienda su uso durante la terapia de mantenimiento u otros tratamientos continuos similares de larga duración debido al elevado riesgo de toxicidad hepática (ver sección 4.4).

Tratamiento de inducción:

Adultos: 2 mg por kg de peso corporal al día, o de 75 mg a 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal. Si no hubiera mejoría clínica ni depresión leucocitaria después de cuatro semanas con esta dosificación, se puede intentar aumentar cuidadosamente la dosificación a 3 mg/kg de peso corporal al día.

Tratamiento de mantenimiento:

Adultos: de 2 a 3 mg por kg de peso corporal o 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal al día.

Población pediátrica

Se han utilizado dosis similares a las empleadas para adultos con las correcciones apropiadas según la superficie corporal, aunque en ciertos tratamientos, se han utilizado dosis inferiores entre 60 y 75 mg/m² de superficie corporal.

Pacientes de edad avanzada

No existen recomendaciones de dosis específicas en pacientes de edad avanzada. (Ver Alteración renal y Alteración hepática).

Tioguanina Aspen se ha utilizado en varios programas de quimioterapia de combinación en pacientes de edad avanzada con leucemia aguda a dosis equivalentes a las utilizadas en pacientes más jóvenes.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Debe considerarse una reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Debe considerarse una reducción de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

Pacientes con deficiencia de TPMT

Los pacientes con actividad escasa o nula hereditaria de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave con tioguanina a las dosis convencionales de este fármaco, y por lo general requieren una reducción considerable de la dosis. No se ha establecido una dosis inicial óptima para los pacientes homocigóticos en esta deficiencia (ver secciones 4.4 y 5.2).

La mayoría de los pacientes con deficiencia de TPMT heterocigótica pueden tolerar las dosis recomendadas de tioguanina, pero algunos pueden necesitar una reducción de la dosis. Existen pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT (ver secciones 4.4 y 5.2). Debe considerarse reducir la dosificación en pacientes con alteraciones de la función hepática.

Pacientes con la variante NUDT15

En los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado aumenta el riesgo de toxicidad grave por tiopurina, como leucopenia y alopecia tempranas, a la dosis habitual de tiopurina y generalmente, es necesaria una reducción sustancial de la dosis. Los pacientes de origen asiático tienen especial riesgo debido a una mayor frecuencia de mutación en esta población. No se ha establecido la dosis óptima de inicio para pacientes con deficiencia homocigótica o heterocigótica.

Se deben considerar las pruebas del genotipo y fenotipo de las variantes NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con tiopurina en todos los pacientes (incluyendo pacientes pediátricos) para reducir el riesgo de padecer leucopenia y alopecia graves asociadas con tiopurina, especialmente en las poblaciones asiáticas (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral

4.3 Contraindicaciones

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

Tioguanina Aspen no debe ser utilizada en pacientes que hayan demostrado resistencia previa a tioguanina.

Dada la gravedad de las indicaciones, no existen otras contraindicaciones absolutas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tioguanina es un agente citotóxico activo para su uso exclusivo bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de estos agentes.

La inmunización utilizando una vacuna con organismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con organismos vivos. En todos los casos, los pacientes en remisión no deben recibir vacunas con microorganismos vivos hasta al menos 3 meses después de haber finalizado su tratamiento de quimioterapia.

Efectos hepáticos

No se recomienda el uso de tioguanina para terapias de mantenimiento o tratamientos continuados similares de larga duración debido al alto riesgo de toxicidad hepática asociado al daño del endotelio vascular. (ver secciones 4.2 y 4.8). Esta toxicidad hepática se observó en un alto porcentaje de niños a los que se administró tioguanina como parte de la terapia de mantenimiento para leucemia linfoblástica aguda y en otras condiciones asociadas al uso continuado de Tioguanina. La toxicidad hepática prevalece particularmente en hombres. La toxicidad hepática suele presentarse como el síndrome clínico de trastorno hepático veno-oclusivo (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa a la palpación, ganancia de peso debido a retención de líquidos y ascitis) o signos de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y varices esofágicas). Las características histopatológicas asociadas a esta toxicidad incluyen esclerosis hepatoportal, hiperplasia regenerativa nodular, púrpura hepática y fibrosis periportal.

Se debe discontinuar el tratamiento con tioguanina en pacientes con evidencia de toxicidad hepática ya que se ha notificado reversión de signos y síntomas tras la retirada del tratamiento.

Monitorización

Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados durante la terapia con recuentos hematológicos y pruebas semanales de la función hepática. Los primeros indicativos de toxicidad hepática se asocian a signos de hipertensión portal tales como trombocitopenia desproporcionada con neutropenia y esplenomegalia. También se ha notificado elevación de las enzimas hepáticas asociadas a la toxicidad hepática, aunque no siempre ocurre.

Efectos hematológicos

El tratamiento con tioguanina produce depresión de la médula ósea que puede conducir a leucopenia y trombocitopenia (ver Efectos hepáticos). Se ha notificado anemia con menos frecuencia.

Deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)

La supresión de la médula ósea es fácilmente reversible si se retira Tioguanina Aspen a tiempo.

Existen algunos individuos con deficiencia hereditaria de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT), los cuales suelen ser especialmente sensibles al efecto mielosupresor de la tioguanina, y presentan una tendencia a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea después de que se haya iniciado el tratamiento con Tioguanina Aspen. Este problema puede ser exacerbado por la coadministración de fármacos que inhiben la TPMT tales como osalazina, mesalazina o sulfasalazina. En algunos laboratorios se realizan análisis para la deficiencia de TPMT, si bien con estos análisis no se pueden identificar todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, es necesario un estrecho seguimiento del recuento sanguíneo.

Mutación en el gen NUDT15

En los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado aumenta el riesgo de toxicidad grave por tiopurina, como leucopenia y alopecia tempranas, a la dosis convencional de tiopurina y generalmente, es necesaria una reducción sustancial de la dosis. Los pacientes de origen asiático tienen especial riesgo debido a una mayor frecuencia de mutación en esta población. No se ha establecido la dosis óptima de inicio para pacientes con deficiencia homocigótica o heterocigótica.

Se deben considerar las pruebas del genotipo y fenotipo de las variantes NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con tiopurina en todos los pacientes (incluyendo pacientes pediátricos) para reducir el riesgo de padecer leucopenia y alopecia graves asociadas con tiopurina, especialmente en las poblaciones asiáticas (ver secciones 4.2 y 5.2).

Durante la inducción de la remisión en leucemia mieloide aguda, frecuentemente el paciente puede pasar un periodo de aplasia relativa de la médula ósea por lo que es importante disponer de instalaciones de apoyo adecuadas.

Los pacientes en quimioterapia mielosupresora, son particularmente susceptibles a una serie de infecciones.

Durante la inducción de la remisión, especialmente cuando tiene lugar una lisis celular rápida, se deben tomar las debidas precauciones para evitar hiperuricemia y/o hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía por ácido úrico (ver sección 4.8).

Monitorización

Dada la gran potencia mielodepresora de tioguanina, se deben realizar con frecuencia recuentos hematológicos completos durante la inducción de la remisión. Es preciso vigilar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento.

Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen disminuyendo después de interrumpir el tratamiento, por lo que, al primer signo de una caída anormalmente grande en estos recuentos, el tratamiento debería ser interrumpido temporalmente.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Dado que la enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferasa es responsable de la conversión de tioguanina a su metabolito activo, es posible que los pacientes con deficiencia en esta enzima, como es el caso aquellos que padecen el Síndrome de Lesch-Nyhan, sean resistentes al fármaco. Se ha demostrado resistencia a azatioprina (IMUREL), que tiene uno de los mismos metabolitos activos que Tioguanina Aspen, en dos niños con el Síndrome de Lesch-Nyhan.

Exposición UV

Los pacientes tratados con tioguanina son más sensibles al sol. Debe limitarse la exposición a la luz solar y UV, y debe recomendarse a los pacientes que lleven puestas prendas protectoras y que utilicen una pantalla solar con un factor de protección elevado.

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene 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.

Resistencia cruzada

Generalmente hay una resistencia cruzada entre la tioguanina y la mercaptopurina; por lo tanto, no es de esperar que los pacientes con un tumor resistente a una respondan a la otra.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas

En pacientes inmunodeprimidos no se recomienda la vacunación con vacunas con organismos vivos (ver sección 4.4).

Otras sustancias mielotóxicas o radioterapia

El riesgo de mielodepresión aumenta durante la administración concomitante de otras sustancias mielotóxicas o de radioterapia.

Alopurinol

La tioguanina puede elevar la concentración de ácido úrico en sangre, pudiendo ser necesario ajustar la dosificación de los antigotosos; el alopurinol puede ser preferible para prevenir o revertir la hiperuricemia inducida por la Tioguanina a causa del riesgo de nefropatía por ácido úrico con los antigotosos uricosúricos.

El uso conjunto de alopurinol para inhibir la formación de ácido úrico no precisa la reducción de dosis de Tioguanina Aspen, pero, sí es necesario hacerlo si se administra junto a mercaptopurina y a azatioprina.

Derivados de aminosalicilatos

Debido a que hay evidencia in vitro de que los derivados de aminosalicilatos (p. ej.: olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben el enzima TPMT, deben ser administrados con cuidado en aquellos pacientes que reciban tratamiento concurrente con Tioguanina Aspen (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría D de la FDA.

Al igual que otros agentes citotóxicos, tioguanina es potencialmente teratogénica.

Debe evitarse el uso de tioguanina en la medida de lo posible durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. Debe sopesarse el riesgo para el feto y el beneficio esperado para la madre en cada caso individual.

Igual que con cualquier quimioterapia citotóxica, se deben aconsejar adecuadas precauciones anticonceptivas cuando cualquiera de los miembros de la pareja esté siendo tratado con Tioguanina Aspen.

Lactancia

No existen informes que documenten la presencia de Tioguanina Aspen o sus metabolitos en la leche materna. Se sugiere que las madres que estén siendo tratadas con Tioguanina Aspen no alimenten a sus hijos con leche materna.

Fertilidad

Existen casos aislados de hombres que han recibido combinaciones de agentes citotóxicos con tioguanina y que han tenido hijos con anomalías congénitas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos sobre el efecto de tioguanina en la capacidad de conducir o de utilizar máquinas. No se puede predecir la existencia de un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de las características farmacológicas del medicamento.

4.8 Reacciones adversas

No se dispone de documentación clínica actual para poder determinar la frecuencia de las reacciones adversas. Tioguanina es habitualmente un componente de la quimioterapia combinada y por tanto no es posible atribuir los efectos adversos de forma inequívoca únicamente a este fármaco.

La frecuencia de las reacciones adversas se han definido 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).

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos adversos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea (ver sección 4.4).
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estomatitis, intolerancia gastrointestinal.

	Raros	Colitis necrosante.
Trastornos hepatobiliares ^a	Muy frecuentes	Enfermedad hepática por oclusión de vena: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia, ganancia de peso debido a retención de líquidos y ascitis. Hipertensión portal: esplenomegalia, varices esofágicas y trombocitopenia. Elevación de enzimas hepáticas, de la fosfatasa alcalina en sangre y de la gamma glutamil transferasa, además de ictericia, fibrosis portal, hiperplasia regenerativa nodular, hepatitis purpúrea [sic: púrpura hepática].
	Frecuentes	Hepatopatía veno-oclusiva en terapias cíclicas de corta duración.
	Raros	Necrosis hepática.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia (ver sección 4.4).
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hiperuricosuria y nefropatía por urato (ver sección 4.4).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Fotosensibilidad (ver sección 4.4).

^a Ver descripción de algunas reacciones adversas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares:

La toxicidad hepática asociada a daños en el endotelio vascular es muy frecuente cuando se utiliza tioguanina en terapias de mantenimiento o tratamientos continuados similares de larga duración, lo cual no se recomienda. (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se ha notificado en raros casos necrosis hepática centrilobular en pacientes como tratamientos con quimioterapias combinadas, con anticonceptivos orales, altas dosis de tioguanina y alcohol.

Los signos y síntomas de esta toxicidad hepática revierten tras la retirada del tratamiento tanto en terapias a corto plazo como continuadas a largo plazo.

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

Síntomas

El principal efecto tóxico tiene lugar en la médula ósea y es probable que la toxicidad hematológica sea más profunda con la sobredosis crónica que con una sola ingestión de Tioguanina Aspen.

Administración

Como no existe antídoto conocido, el cuadro hematológico debe controlarse cuidadosamente y, si es necesario, aplicar las medidas de apoyo generales junto con una transfusión sanguínea apropiada. Deben instaurarse otros tratamientos que estén indicados desde el punto de vista clínico o recomendados por los centros nacionales de toxicología allá donde existan.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico e inmunomodulador / análogo de las purinas, código ATC: L01BB03.

Mecanismo de acción

Tioguanina es un análogo sulfhidrilo de guanina y se comporta como un antimetabolito de purina. Es activada a su nucleótido, ácido tioguanílico.

Los metabolitos de tioguanina inhiben la síntesis de novo de purina así como las interconversiones de nucleótidos de purina. Tioguanina también se incorpora a los ácidos nucleicos y se piensa que la incorporación a DNA (ácido desoxirribonucleico) contribuye a la citotoxicidad del agente.

Efectos farmacodinámicos

Normalmente existen resistencias cruzadas entre tioguanina y mercaptopurina y no es de esperar que los pacientes con tumores resistentes a uno respondan al otro fármaco.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los estudios realizados con tioguanina radiactiva, demuestran que los niveles en sangre máximos de radiactividad total, se alcanzan unas 8-10 horas después de la administración oral para después disminuir lentamente. Estudios posteriores utilizando un método de HPLC, han demostrado que 6-tioguanina es la tiopurina mayoritaria presente durante, al menos, las primeras ocho horas después de la administración intravenosa.

Se pueden obtener concentraciones plasmáticas máximas de 61-118 nanomol (nmol)/ml tras la administración intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/m² de superficie corporal.

Los niveles plasmáticos disminuyen biexponencialmente con semividas inicial y terminal de entre 3 y 5-9 horas respectivamente. Tras la administración oral de 100 mg/m², los niveles máximos, determinados por HPLC, aparecen a las 2-4 horas y se sitúan en el intervalo de 0,03-0,94 micromolar (0,03-0,94 nmol/ml). Dichos niveles se pueden reducir con la ingesta de alimentos (así como con los vómitos).

Distribución

En la bibliografía científica existen pocos datos disponibles sobre la distribución de tioguanina en los seres humanos.

Tioguanina penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tras una infusión IV constante con dosis de 20 mg/m²/h durante 24 horas en la población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda.

Biotransformación

Tioguanina se metaboliza extensamente in vivo. Las cuatro enzimas responsables de su metabolización son: la hipoxantina (guanina) fosforibosil transferasa (H(G)PRT), que convierte la tioguanina en monofosfato de tioguanosina (6-TGMP), el cual es metabolizado posteriormente por las proteínas-cinasas a la especie activa, los nucleótidos de tioguanina (6-TGN); la TPMT, que transforma la tioguanina en 6-metil tioguanina (6-MTG, metabolito inactivo) y el 6-TGMP en 6-metil-TGMP (un metabolito inactivo); y la xantina oxidasa (XDH o XO) y la aldehído oxidasa (AO), que también convierten la tioguanina en metabolitos inactivos. La tioguanina es desaminada inicialmente por la guanina desaminasa (GDA) para formar 6-tioxantina (6-TX), que pasa a ser sustrato de la formación de ácido 6-tioúrico (6-TUA) catalizada por la XDH.

La variante NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Estudios recientes indican que existe una fuerte relación entre la variante NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (también conocida como NUDT15 R139C [rs116855232]), que se cree que puede provocar una pérdida de la actividad de la enzima NUDT15, y la toxicidad mediada por la tiopurina, como la leucopenia y alopecia. La frecuencia de NUDT15 c.415C>T tiene una diversidad étnica del 9,8 % en la población de Asia Oriental, un 3,9 % en la población hispana, un 0,2 % en la población europea y un 0,0 % en la población africana, indicando un mayor riesgo para la población asiática. Los pacientes homocigotos para la variante NUDT15 (alelos de riesgo T de NUDT15) tienen un riesgo excesivo de toxicidad por tiopurina en comparación con los homocigotos C.

Una reducción de las dosis de tiopurina en pacientes con la variante NUDT15 puede hacer disminuir el riesgo de toxicidad. Por lo tanto, deberán realizarse análisis genotípicos para determinar el genotipo NUDT15 a todos los pacientes, incluyendo los pacientes pediátricos, antes de iniciar el tratamiento con tiopurina (ver sección 4.2). Se aconseja al médico que receta el medicamento que determine si es necesaria una reducción de la dosis en función de la respuesta del paciente al tratamiento, así como a su perfil genético.

Los pacientes con variantes en ambas enzimas NUDT15 y TPMT son significativamente menos tolerantes a la tiopurina que los pacientes con alelos de riesgo en solo uno de estos dos genes.

Se desconoce el mecanismo exacto de la toxicidad relacionada con tiopurina asociada con NUDT15.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad y carcinogenicidad:

A la vista de su acción sobre el DNA, tioguanina es potencialmente mutagénica y carcinogénica.

Tioguanina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha observado que tioguanina es teratogénica en ratas cuando se administra a dosis 5 veces superiores a las dosis humanas. Cuando se administró a ratas en los días 4º y 5º de gestación, el 13 % de las placentas supervivientes no contenía fetos y el 19 % de la descendencia presentaba malformaciones o atrofia. Las malformaciones

detectadas incluían edema generalizado, defectos en el cráneo e hipoplasia general del esqueleto, hidrocefalia, hernia ventral, situs inversus y desarrollo incompleto de las extremidades. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de patata
Goma arábica
Acido esteárico
Estearato de magnesio
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No se dispone de información

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar protegido de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tioguanina Aspen se presenta en frascos de cristal ámbar con un cierre a prueba de niños, conteniendo 25 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se recomienda seguir las “Directrices para la manipulación de fármacos citotóxicos” de acuerdo con las recomendaciones o la reglamentación locales imperantes al manipular los comprimidos de tioguanina.

Si se precisa partir un comprimido por la mitad, se debe evitar la contaminación de las manos o la inhalación del fármaco.

Eliminación

Los comprimidos de tioguanina que no sean necesarios deben destruirse de manera adecuada con arreglo a la normativa local imperante para la destrucción de sustancias peligrosas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublín 24, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

52363

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

Fecha de la primera autorización: 01/05/1974
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021