

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina Neo Aurovitas Spain 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene: 4 mg de doxazosina (como mesilato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos redondos, biconvexos, de color blanco y con la marca “DL”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión esencial.
- Tratamiento sintomático de hiperplasia benigna de próstata.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis máxima recomendada es de 8 mg de doxazosina una vez al día.

Hipertensión esencial:

Adultos: habitualmente, 4 mg de doxazosina una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse a 8 mg de doxazosina una vez al día.

Puede necesitarse hasta 4 semanas para alcanzar el efecto óptimo.

Los comprimidos de liberación prolongada de Doxazosina Neo Aurovitas Spain pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con otros medicamentos, por ejemplo, diuréticos tiazídicos, bloqueantes beta-adrenoceptores, antagonistas del calcio o inhibidores de la ECA.

Tratamiento sintomático de la hiperplasia benigna de próstata:

Adultos: habitualmente, 4 mg de doxazosina una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse a 8 mg de doxazosina una vez al día.

Los comprimidos de liberación prolongada de Doxazosina Neo Aurovitas Spain pueden utilizarse en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) que sean hipertensos o normotensos, ya que los cambios en la presión arterial en pacientes normotensos son clínicamente insignificantes. En pacientes hipertensos ambas enfermedades se pueden tratar concomitantemente.

Pacientes de edad avanzada: la misma dosis que en adultos.

Pacientes con insuficiencia renal: dado que no hay ningún cambio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal, y que tampoco hay ningún signo de que doxazosina agrave la insuficiencia renal existente, en estos pacientes puede utilizarse la dosis habitual.

Pacientes con insuficiencia hepática: Doxazosina debe administrarse con especial precaución en pacientes con evidencia de daño en la función hepática. No se recomienda la utilización de doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que no hay experiencia clínica al respecto (ver sección 4.4).

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Doxazosina Neo Aurovitas Spain 4 mg en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de liberación prolongada de Doxazosina Neo Aurovitas Spain pueden tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con suficiente cantidad de líquido. Los comprimidos de liberación prolongada no deben masticarse, partirse o triturarse.

4.3. Contraindicaciones

Doxazosina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinazolininas (por ejemplo, prazosina, terazosina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Pacientes con hiperplasia benigna de próstata y congestión del tracto urinario superior concomitante, infección crónica del tracto urinario o cálculos en la vejiga.
- Pacientes con antecedentes de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica o disminución del diámetro de la luz del tracto gastrointestinal, en cualquier grado (Pacientes tomando sólo los comprimidos de liberación prolongada).
- Pacientes con hipotensión (Sólo en la indicación en hiperplasia benigna de próstata).

Doxazosina está contraindicada en monoterapia en pacientes con hiperplasia benigna de próstata que causa vejiga hiperactiva o anuria, con o sin insuficiencia renal progresiva.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se considera adecuado el uso de doxazosina como tratamiento en primera línea para la hipertensión esencial. Puede ser utilizado como monoterapia en pacientes que no responden o tienen contraindicaciones a otros medicamentos. Como alternativa, el uso debe limitarse a la segunda o tercera línea de tratamiento en combinación con otros antihipertensivos.

Información para los pacientes: Se debe informar a los pacientes que los comprimidos de doxazosina deben tragarse enteros. Los pacientes no deben masticar, partir o triturar los comprimidos.

En algunas formulaciones de liberación prolongada el principio activo está rodeado de un recubrimiento inerte, no absorbible, diseñado para controlar la liberación del medicamento durante un periodo largo de tiempo. Una vez que el comprimido ha transitado por el tracto gastrointestinal, la cubierta vacía del comprimido se elimina del organismo. Se debe advertir a los pacientes para que no se preocupen si ocasionalmente observan restos similares a un comprimido en las heces.

Tiempos de tránsito anormalmente cortos a través del tracto gastrointestinal (por ejemplo, tras resección quirúrgica), podrían dar lugar a una absorción incompleta. No está clara la relevancia clínica dada la prolongada semivida de doxazosina.

Inicio del tratamiento: Dadas las propiedades alfa-bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión postural, que se pone de manifiesto por mareo y debilidad, o raramente, pérdida de consciencia (síncope), sobre todo al inicio del tratamiento. Por tanto, se recomienda que en la práctica médica se monitorice la presión arterial al inicio del tratamiento para minimizar la aparición de efectos posturales. Debe advertirse al paciente que evite situaciones que puedan producir mareo o debilidad al inicio del tratamiento con doxazosina.

Uso en pacientes con enfermedades cardíacas agudas: Al igual que ocurre con otros medicamentos antihipertensivos vasodilatadores, se recomienda precaución cuando se administre doxazosina a pacientes con las siguientes enfermedades cardíacas agudas:

- edema pulmonar como consecuencia de estenosis aórtica o mitral
- insuficiencia cardíaca en condiciones de gasto elevado
- insuficiencia cardíaca derecha como consecuencia de embolismo pulmonar o efusión pericárdica
- insuficiencia cardíaca ventricular izquierda con baja presión de llenado

Insuficiencia hepática: Al igual que ocurre con cualquier medicamento que se metaboliza completamente en el hígado, doxazosina debe administrarse con precaución especial en pacientes con signos de insuficiencia hepática. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave dado que no hay experiencia clínica al respecto.

Uso con inhibidores de PDE-5: La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil, tadalafil y vardenafil) debe realizarse con precaución debido a que ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores, y pueden producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa sólo si el paciente está hemodinámicamente estabilizado con un tratamiento alfa-bloqueante. Por tanto, se recomienda iniciar el tratamiento inhibidor de la 5-fosfodiesterasa con la dosis más baja posible y respetar un intervalo de tiempo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada.

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas: Se ha observado la aparición del “Síndrome del iris flácido intraoperatorio” (SIFI, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento con tamsulosina o tratados previamente con ésta. También se han notificado casos aislados con otros bloqueantes alfa-1, por lo que no puede excluirse la posibilidad de un efecto de clase. Dado que el SIFI puede originar un aumento de las complicaciones en el procedimiento de la cirugía de cataratas, antes de la cirugía, debe informarse al cirujano oftalmológico si el paciente está tomando o ha tomado bloqueantes alfa-1.

Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con alfa-1-bloqueantes como la doxazosina en la experiencia poscomercialización. Si el priapismo no se trata de inmediato, se puede producir daño tisular del pene y pérdida permanente de la función eréctil, por lo que el paciente debe acudir al médico inmediatamente.

Detección de cáncer de próstata

El carcinoma de próstata produce muchos de los síntomas que se asocian con la hiperplasia benigna de próstata y estas dos enfermedades pueden coexistir. Por tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con doxazosina.

Excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso con inhibidores de la PDE-5

En algunos pacientes, la administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil, tadalafilo y vardenafilo) puede producir hipotensión sintomática (ver sección 4.4). No se han realizado estudios con formas farmacéuticas de doxazosina de liberación prolongada.

Doxazosina se une altamente a proteínas plasmáticas (98%). Los datos *in vitro* en el plasma humano indican que doxazosina no tiene ningún efecto sobre la unión a proteínas de digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina.

Los estudios *in vitro* indican que doxazosina es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Se debe tener precaución cuando se administre doxazosina concomitantemente con un inhibidor potente del CYP3A4 como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (ver sección 5.2).

En la experiencia clínica se ha administrado doxazosina convencional sin observarse ninguna interacción medicamentosa adversa con diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueantes, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, hipoglucemiantes orales, medicamentos uricosúricos o anticoagulantes. No obstante, no se dispone de datos de estudios formales de interacción medicamento/medicamento.

Doxazosina potencia el efecto de disminución de la presión arterial de otros alfa-bloqueantes y antihipertensivos.

En un ensayo abierto, aleatorizado, controlado con placebo, en 22 voluntarios varones sanos, la administración de una única dosis de 1 mg de doxazosina en el día 1 de un régimen posológico de cuatro días de administración de cimetidina oral (400 mg dos veces al día), originó un aumento del 10% en el AUC media de doxazosina, y no se produjeron cambios estadísticamente significativos en la C_{max} y semivida medias de doxazosina. El aumento del 10% en el AUC media para doxazosina con cimetidina se encuentra dentro de la variabilidad interindividual (27%) del AUC media para doxazosina con placebo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Para la indicación de hipertensión:

No se ha establecido la seguridad de doxazosina durante el embarazo, ya que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. De este modo, sólo debe utilizarse doxazosina durante el embarazo si el posible beneficio supera el riesgo. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en estudios en animales, se observó una disminución de la supervivencia fetal a dosis altas en animales (ver sección 5.3).

Lactancia

Se ha demostrado que la excreción de doxazosina en leche materna es muy baja (siendo la dosis relativa para el lactante inferior al 1%). No obstante, los datos en humanos son muy limitados. No se puede excluir el riesgo para el neonato o lactante y por tanto, doxazosina solo debe utilizarse cuando en opinión del médico el beneficio potencial supere los posibles riesgos.

Para la indicación en hiperplasia benigna de próstata:

Esta sección no es aplicable.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para desarrollar actividades como utilizar máquinas o conducir un vehículo a motor puede verse alterada, sobre todo al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Doxazosina Neo Aurovitae Spain con las siguientes frecuencias: 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 ($<1/10.000$) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción alérgica medicamentosa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia, gota, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, depresión, insomnio
	Muy raras	Agitación, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea, somnolencia
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor
	Muy raras	Mareo postural, parestesia
Trastornos oculares	Muy raras	Visión borrosa
	Frecuencia no conocida	Síndrome del iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Poco frecuentes	Angina de pecho, infarto de miocardio
	Muy raras	Bradycardia, arritmias cardiacas
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión postural
	Muy raras	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuentes	Epistaxis
	Muy raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, sequedad de boca, náuseas

	Poco frecuentes	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis
	Raras	Obstrucción gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Análisis anómalos de la función del hígado
	Muy raras	Colestasis, hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito
	Poco frecuentes	Erupción cutánea
	Muy raras	Alopecia, púrpura, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda, mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia
	Muy raras	Calambres musculares, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco frecuentes	Disuria, hematuria, frecuencia en la micción
	Muy raras	Alteración de la micción, nicturia, poliuria, aumento de la diuresis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Impotencia
	Muy raras	Ginecomastia, priapismo
	Frecuencia no conocida	Eyacuación retrógrada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia, dolor de pecho, síntomas parecidos a la gripe, edema periférico
	Poco frecuentes	Dolor, edema facial
	Muy raras	Fatiga, malestar
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de peso

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

Si la sobredosis produce hipotensión, se debe colocar inmediatamente al paciente en posición supina, con la cabeza hacia abajo. En casos individuales, si se considera adecuado, deben realizarse otras medidas de apoyo. No está indicada la diálisis ya que doxazosina se une altamente a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos: bloqueantes alfa-adrenérgicos, código ATC: C02CA04.

Mecanismo de acción

Hipertensión:

La administración de los comprimidos de liberación prolongada de Doxazosina Neo Aurovitas Spain origina una reducción de la presión sanguínea clínicamente significativa en pacientes hipertensos como

resultado de la disminución de la resistencia vascular sistémica. Se piensa que este efecto es el resultado de un bloqueo selectivo de los receptores alfa-1 adrenérgicos situados en la pared vascular. Con una dosis diaria, se obtiene una disminución de la presión arterial clínicamente significativa durante el día y hasta 24 horas tras la administración de la dosis. La mayoría de los pacientes se controlan con la dosis inicial de 4 mg de Doxazosina Neo Aurovitas Spain comprimidos de liberación prolongada. En pacientes con hipertensión, el descenso de la presión arterial durante el tratamiento con Doxazosina Neo Aurovitas Spain 4 mg comprimidos de liberación prolongada fue similar tanto en posición sentada como de pie.

Los pacientes tratados de hipertensión con doxazosina en forma de comprimidos de liberación inmediata pueden cambiarse a Doxazosina Neo Aurovitas Spain 4 mg comprimidos de liberación prolongada, y ajustar la dosis gradualmente según sea necesario, mientras se mantenga el efecto y la tolerancia.

No se ha observado dependencia durante el tratamiento a largo plazo con doxazosina. Durante el tratamiento a largo plazo, raramente se ha observado un incremento de la actividad de la renina plasmática y taquicardia.

Doxazosina tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos sanguíneos con un aumento significativo del índice HDL/colesterol total (aprox. 4-13% de los valores basales), y una reducción significativa de los triglicéridos totales y del colesterol total. La importancia clínica de estos hallazgos es todavía desconocida.

El tratamiento con doxazosina ha demostrado una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria, así como una mejoría en la capacidad activadora del plasminógeno tisular. La relevancia clínica de estos hallazgos es todavía incierta. Además, doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con alteración de la sensibilidad a la misma, pero también este hallazgo tiene una relevancia clínica todavía incierta.

Doxazosina ha demostrado no producir efectos adversos metabólicos, y es adecuada para el tratamiento de pacientes que al mismo tiempo presentan asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda o gota.

Hiperplasia prostática:

La administración de los comprimidos de liberación prolongada de Doxazosina Neo Aurovitas Spain en pacientes con hiperplasia prostática mejora de forma significativa el urodinamismo y los síntomas como resultado del bloqueo selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos localizados en el estroma muscular prostático, cápsula y cuello de la vejiga.

La mayoría de los pacientes con hiperplasia prostática se controlan con la dosis inicial.

Doxazosina ha demostrado ser eficaz como bloqueante de los receptores alfa-adrenérgicos, subtipo 1A, que representan más del 70% de los subtipos adrenérgicos en la próstata.

En el rango de dosis recomendado, los comprimidos de liberación prolongada de Doxazosina Neo Aurovitas Spain tienen sólo un efecto mínimo o ningún efecto sobre la presión arterial en pacientes normotensos tratados de hiperplasia benigna de próstata (HBP).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, doxazosina se absorbe bien, con un nivel máximo alcanzado en sangre gradualmente a las 8 - 9 horas tras su administración. Los niveles plasmáticos máximos son, aproximadamente, un tercio de los alcanzados con la misma dosis de los comprimidos de doxazosina de liberación inmediata. Sin embargo, los niveles a las 24 horas son similares. Las propiedades

farmacocinéticas de doxazosina dan lugar a una variación menor en los niveles plasmáticos. La relación pico/valle de los comprimidos de liberación prolongada de Doxazosina Neo Aurovitas Spain es menos de la mitad que la de los comprimidos de doxazosina de liberación inmediata.

En el estado de equilibrio, la biodisponibilidad relativa de doxazosina de liberación prolongada en comparación con la forma de liberación inmediata fue del 54% con la dosis de 4 mg y del 59% con la de 8 mg.

Distribución

Aproximadamente, el 98% de doxazosina se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Doxazosina se metaboliza ampliamente, excretándose <5% como medicamento inalterado. Doxazosina se metaboliza inicialmente por O-desmetilación e hidroxilación.

Eliminación

La eliminación plasmática es bifásica con una semivida de eliminación terminal de 22 horas, que es fundamental para la administración de una dosis única diaria.

La doxazosina se metaboliza en gran parte en el hígado. Los estudios in vitro indican que la vía principal de eliminación es a través del CYP3A4; sin embargo, las vías metabólicas del CYP2D6 y CYP2C9 también están implicadas en la eliminación, aunque en menor medida.

Pacientes de edad avanzada:

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina en ancianos han demostrado que no se producen cambios significativos en comparación con pacientes jóvenes.

Insuficiencia renal:

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina en pacientes con insuficiencia renal también demostraron que no hay cambios significativos en comparación con pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática:

Sólo hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y sobre los efectos de medicamentos que se sabe, influyen en el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). En un estudio clínico con 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada, la administración de una dosis única de doxazosina originó un incremento del AUC del 43% y un descenso del aclaramiento oral del 40%, aproximadamente. El tratamiento con doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática debe hacerse con precaución (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad, muestran que no existe ningún riesgo especial en humanos. Los estudios en conejas y en ratas hembra embarazadas, con dosis diarias que daban lugar a concentraciones plasmáticas 4 y 10 veces superiores a la exposición en humanos (C_{max} y AUC), respectivamente, no mostraron ninguna evidencia de daño para el feto. Una pauta posológica de 82 mg/kg/día (8 veces la exposición en humanos) se asoció con una reducción de la supervivencia fetal.

Los estudios en ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de doxazosina radioactiva dieron lugar a una acumulación en la leche materna con una concentración máxima, aproximadamente 20 veces superior a la concentración plasmática materna. Se observó que la radioactividad atravesaba la placenta tras la administración oral de doxazosina marcada a ratas embarazadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Óxido de polietileno

Celulosa microcristalina

Povidona K 29-32

Butilhidroxitolueno (E321)

Todo-rac- α -Tocoferol

Sílice coloidal anhidra

Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento del comprimido:

Copolímero del ácido metacrílico-etil acrilato (1:1), dispersión al 30%

Sílice coloidal hidratada

Macrogol 1300-1600

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio.

Tamaños de envase: 10, 28, 30, 50, 90, 98 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.679

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

Fecha de la primera autorización: 08/octubre/2009

Fecha de la última renovación: 12/febrero/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023