

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Negapen 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión

Negapen 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Negapen 1 g

1 vial contiene 1,11 g de temocilina disódica, equivalente a 1 g de temocilina.

Negapen 2 g

1 vial contiene 2,21 g de temocilina disódica, equivalente a 2 g de temocilina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Negapen está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños, cuando existe una sospecha fundada o se haya confirmado la presencia de bacilos gram-negativos sensibles (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1):

- infecciones del tracto urinario complicadas y pielonefritis aguda;
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluida la neumonía adquirida en el hospital);
- infecciones agudas de la piel y los tejidos blandos;
- bacteriemia que ocurre en asociación con, o se sospecha que está asociada con, las infecciones mencionadas anteriormente.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos

4.2 Posología y forma de administración

En esta ficha técnica o resumen de las características del producto se incluye la información general para las vías IV e IM. Por lo tanto, es necesario extremar las precauciones con respecto a la información relevante correspondiente a la dosis y al tipo de vía parenteral.

El tratamiento se debe iniciar en un entorno hospitalario.

Posología

La pauta posológica se determina en función de la gravedad, la función renal del paciente y, en los niños, del peso corporal.

Tras el inicio del tratamiento, este se puede cambiar a un tratamiento oral si está clínicamente indicado, según el criterio del médico. El tratamiento parenteral se debe continuar con un tratamiento por vía oral lo antes posible.

El tratamiento de algunas infecciones puede requerir la administración conjunta con otros antibacterianos apropiados, en función de los patógenos implicados.

Se deben observar las directrices terapéuticas.

Pacientes con función renal normal

Adultos (incluidas personas de edad avanzada)

Dosis estándar: 4 g al día, que se deben dividir en 2 administraciones.

Dosis elevada, especialmente en pacientes gravemente enfermos: 6 g al día, que se deben dividir en 3 administraciones o en perfusión continua. Se debe administrar una dosis de carga de 2 g antes de iniciar la perfusión continua (ver «Forma de administración»).

Actualmente existen dudas sobre la posología recomendada.

Se están llevando a cabo investigaciones sobre la dosis de 6 g/día en caso de infecciones graves o que impliquen cepas multirresistentes (Enterobacteriaceae productoras de BLEE).

Población pediátrica

De 25 a 50 mg por kg al día, que se deben dividir en 2 administraciones, con un máximo de 4 g/día. En caso de infecciones graves, se recomienda la dosis máxima (50 mg/kg al día).

Actualmente existen dudas sobre la posología recomendada.

Actualmente existen dudas sobre la eficacia de la posología menor recomendada de 25 mg/kg/día en cada indicación. Actualmente se está investigando la idoneidad de esta dosis menor, así como la necesidad de superar los 50 mg/kg/día en caso de infecciones graves o que impliquen cepas multirresistentes (Enterobacteriaceae productoras de BLEE).

Población	Dosis por 24 horas	
	Dosis estándar	Dosis alta *
Adultos	4 g en 2 administraciones (2 g/12 h) (inyecciones IM, IV o perfusión)	6 g en 3 administraciones (2 g/8 h) (inyecciones IV o perfusión) o como perfusión continua (administrar una dosis de carga de 2 g antes de iniciar la perfusión continua)
	con posible antibioterapia complementaria	
Niños	25 mg/kg/24 h en 2 administraciones (inyecciones IM, IV o perfusión)	50 mg/kg/24 h en 2 administraciones (inyecciones IV o perfusión)

** La dosis alta está principalmente respaldada por datos farmacocinéticos/farmacodinámicos, pero los datos clínicos son muy limitados. Se derivarán más datos clínicos a partir de las investigaciones en curso.*

Observación: Según los datos disponibles, solo se deberá considerar el uso de la vía IM cuando la vía IV no sea factible (no se ha evaluado la probabilidad de alcanzar los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos con esta vía de administración).

Pacientes con insuficiencia renal

La posología se deberá reducir según la gravedad de la insuficiencia renal, establecida por los valores de aclaramiento de creatinina de acuerdo con el siguiente diagrama:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Posología: dosis estándar	
	Dosis por administración	Intervalo entre administraciones
más de 60	2 g	12 h
60 a 30	1 g	12 h
30 a 10	1 g	24 h

Actualmente existen dudas sobre la posología recomendada en pacientes con insuficiencia renal y el ajuste adecuado a una dosis mayor en esta población.

- *En caso de hemodiálisis intermitente de alto flujo*
En general, se deberá evitar la administración intramuscular debido a la heparinización del paciente. Se recomienda inyectar Negapen por vía intravenosa, utilizando como disolvente agua para preparaciones inyectables o solución salina fisiológica.
1 g (inyección intravenosa) cada 24 horas de sesión interdialítica, preferiblemente al final de la hemodiálisis (1 g cada 24 horas, 2 g cada 48 horas, 3 g cada 72 horas).
- *En caso de diálisis peritoneal continua en pacientes ambulatorios*
1 g de Negapen por vía intramuscular cada 24 h.

Pacientes con insuficiencia hepática

La limitada experiencia en pacientes con insuficiencia hepática no ha indicado la necesidad de reducir la dosis.

Forma de administración

Negapen se puede administrar mediante inyección intravenosa, perfusión intravenosa intermitente o continua o inyección intramuscular.

Soluciones intravenosas: Negapen se puede administrar mediante inyección lenta durante 3 a 4 minutos o mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 a 40 minutos. Se puede considerar la perfusión intravenosa continua de 6 g diarios de temocilina en pacientes gravemente enfermos si los objetivos terapéuticos son difíciles de alcanzar con administraciones intermitentes a pesar del uso de dosis elevadas. Se debe administrar una dosis de carga de 2 g antes de iniciar la perfusión continua. La perfusión intravenosa continua de temocilina está principalmente respaldada por datos farmacocinéticos/farmacodinámicos, pero los datos clínicos son muy limitados.

Inyección intramuscular: Negapen se debe administrar por vía intramuscular tras su reconstitución. En caso de dolor en el lugar de la inyección intramuscular, se puede utilizar una solución de lidocaína.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y/o dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a las penicilinas o a cualquier otro tipo de betalactámico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar un tratamiento con temocilina, se deberán tener en cuenta la actividad antimicrobiana de este antibiótico, la prevalencia de la resistencia a otros antibacterianos y las directrices terapéuticas.

Hipersensibilidad

Se deberá investigar sistemáticamente de antemano la posible alergia a los betalactámicos por medio de una anamnesis exhaustiva.

Se deberá realizar una investigación minuciosa con respecto a reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros betalactámicos (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Es frecuente la alergia cruzada con las cefalosporinas (10 al 15 %).

Se requiere especial precaución en caso de antecedentes de asma o atopia.

Se han notificado reacciones anafilácticas graves y, en ocasiones, mortales en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más probables en personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y en personas atópicas. Si se produce una reacción alérgica durante el tratamiento con Negapen, se deberá suspender el medicamento e instaurar un tratamiento alternativo adecuado.

Insuficiencia renal

La temocilina se excreta inalterada, principalmente por vía renal. La excreción se reduce en caso de insuficiencia renal y la semivida aumenta según la gravedad de la insuficiencia renal. En caso de insuficiencia renal, las dosis se deberán adaptar al grado de insuficiencia renal, como se recomienda en la sección 4.2.

*Infección por *Clostridium difficile**

Al igual que cualquier antibiótico, la temocilina puede asociarse a colitis pseudomembranosa inducida, aunque en los estudios realizados en animales nunca se ha constatado la inducción de infección por *Clostridium difficile*. En caso de diarrea grave y persistente, se recomienda precaución y se deberá suspender la administración de Negapen e iniciar un tratamiento adecuado. Están contraindicados los preparados que inhiben el peristaltismo.

Seguimiento

Con dosis estándar, es decir, de hasta 4 g al día, las consecuencias sobre los trombocitos y la potasemia, así como la aparición de flebitis y efectos neurotóxicos, pueden considerarse muy raras. No obstante, si se requieren dosis mayores, se deberá prestar atención a la posibilidad de que se produzcan estas reacciones.

Al igual que con otras penicilinas, los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran dosis superiores a las recomendadas por vía intravenosa o en caso de insuficiencia renal.

Se deberán realizar determinaciones periódicas de electrolitos en los pacientes con reservas de potasio reducidas y se deberá tener en cuenta la posibilidad de hipopotasemia en los pacientes con reservas potencialmente bajas de potasio y que estén recibiendo tratamiento citotóxico o con diuréticos.

Resistencia

Al igual que con cualquier uso prolongado de antibióticos, se debe tener precaución ante cualquier posible aparición de sobreinfecciones causadas por especies no sensibles.

Sodio

Contenido de sodio: 4,8 mEq por gramo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe antagonismo con los aminoglucósidos, el metronidazol, las penicilinas y las cefalosporinas. Según el principio general de no combinar antibióticos bactericidas y bacteriostáticos, se recomienda no combinar Negapen, como cualquier otra penicilina, con medicamentos antiinfecciosos bacteriostáticos, debido a su posible efecto antagónico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de Negapen en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar su posible nocividad. Los estudios realizados en animales no han mostrado hasta ahora ningún indicio de nocividad. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Negapen durante el embarazo.

Lactancia

También se recomienda precaución durante la lactancia. Se debe considerar la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad en recién nacidos sensibles.

Se pueden detectar trazas de penicilinas en la leche o en las madres lactantes.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales no han mostrado indicios de nocividad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Riesgo de reacciones alérgicas, al igual que con cualquier betalactámico:

- urticaria
- púrpura
- fiebre
- eosinofilia
- exantema maculopapular
- algunas veces, edema de Quincke
- mucho más raramente, choque anafiláctico.

Algunas reacciones, como fiebre, dolor articular o mialgia, pueden aparecer más de 48 horas después del inicio del tratamiento.

Consultar la sección 4.4 para el tratamiento del choque anafiláctico.

En todos los casos, se deberá suspender el tratamiento y utilizar un tratamiento sustitutivo.

Trastornos vasculares

Al igual que con otros betalactámicos inyectables, aunque en mucha menor medida, tras la administración intravenosa hay riesgo de:

- flebitis
- tromboflebitis

Trastornos del sistema nervioso

En pacientes con insuficiencia renal, a veces se han notificado trastornos neurológicos con convulsiones tras la inyección IV de dosis altas de penicilinas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En ocasiones, la inyección intramuscular puede ser dolorosa. En este caso, se recomienda utilizar una solución de lidocaína al 1 % como disolvente.

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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis de hasta 8 g diarios a voluntarios sin efectos adversos.

Negapen se puede eliminar de la circulación mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibiótico betalactámico, penicilinas, código ATC: J01CA17

Mecanismo de acción

Negapen es un antibiótico bactericida, para uso parenteral, que pertenece a la clase de los betalactámicos y que actúa interfiriendo en la síntesis de la pared celular de los microorganismos.

El espectro de Negapen cubre la mayoría de los microorganismos gram-negativos aerobios, a excepción de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*. No es activo contra gérmenes gram-positivos y anaerobios.

Negapen no es activo contra la flora anaerobia y, por lo tanto, provoca menos alteraciones en la microbiota intestinal normal.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Negapen tiene actividad bactericida; las concentraciones bactericidas mínimas son cercanas a las concentraciones inhibitorias mínimas o solo entre dos y cuatro veces superiores.

Negapen muestra una estabilidad elevada frente a las betalactamasas cromosómicas y plasmídicas; debido a su semivida bastante larga (4,5 h), las concentraciones séricas y tisulares se mantienen lo suficientemente altas como para permitir una pauta posológica de dos veces al día.

Las concentraciones séricas medias tras la administración de Negapen se indican en la sección 5.2.

Mecanismo de resistencia

Gracias a la estabilidad de Negapen frente a prácticamente todas las betalactamasas cromosómicas y plasmídicas (incluidas las cefalosporinas), solo se da una baja incidencia de cepas resistentes.

Las cepas de gérmenes gram-negativos facultativos resistentes a las cefalosporinas de segunda y tercera generación suelen ser sensibles a Negapen, ya que prácticamente no existe resistencia cruzada.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para temocilina y se enumeran en el siguiente enlace: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Los comités nacionales de Francia (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie CA-SFM) y Bélgica (Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique/Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie - Guide d'Infectiologie/Infectiologiegids SBIMC/BVIKM - IGGI) han establecido criterios nacionales para los antibiogramas.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, por lo que es conveniente disponer de información local sobre la resistencia, especialmente cuando se tratan infecciones graves. Si fuera necesario, se deberá solicitar asesoramiento especializado cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del fármaco en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Microorganismos habitualmente sensibles:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Citrobacter spp.*
- *Pasteurella multocida*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus spp (indol +)*
- *Providencia stuartii*
- *Legionella pneumophila*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Salmonella typhimurium*
- *Shigella sonnei*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Brucella abortus*
- *Haemophilus influenzae*

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*

Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema:

- *Enterobacter spp*
- *Serratia marcescens*
- *Burkholderia cepacia*

Microorganismos intrínsecamente resistentes:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter spp.*
- Anaerobios
- Gram-positivos

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Negapen garantiza concentraciones séricas elevadas y sostenidas de temocilina:

Administración	Concentraciones séricas medias (mg/l)			Porcentaje recogido en orina en 24 horas
	Pico sérico	tras 6 h	tras 12 h	
Inyección IM 1 g	70 tras 2 h	40	18	78 %
Inyección IV 1 g	172	25	12	72 %
Inyección IV 2 g	269	47	16	79 %

Distribución

La tasa de unión a las proteínas séricas depende de la concentración plasmática de temocilina. A 16 mg/l es aproximadamente del 85 %.

Se obtienen concentraciones sostenidas de temocilina en el tejido prostático, el líquido intersticial, la linfa y el pulmón. Tras la administración de Negapen, se observaron las siguientes concentraciones medias:

Linfa periférica	1 g por vía IV	tras 1 hora : 14,3 mg/l tras 2 horas : 30,6 mg/l
Próstata	2 g por vía IV	tras 2 horas : 37,9 µg/g
Líquido intersticial (derivado de ampollas cutáneas inducidas por cantaridina)	1 g por vía IV	tras 1 hora : 37,1 mg/l tras 3 horas : 44,3 mg/l
Pulmón	2 g por vía IV	tras 30 min : 45 mg/kg

Solo pasan al líquido cefalorraquídeo cantidades muy reducidas de temocilina, excepto en caso de meningitis.

Eliminación

La semivida es muy larga en comparación con otras penicilinas:

- Inyección IV: 4,5 horas
- Inyección IM: 5,4 horas

La metabolización de la temocilina se puede considerar insignificante. La temocilina se elimina principalmente por excreción tubular. Aproximadamente el 80 % de la dosis administrada se elimina inalterada en 24 horas por vía renal.

Tras la inyección intramuscular de 1 g de temocilina, se observan concentraciones urinarias superiores a 1 300 mg/l en sujetos con función renal normal.

Insuficiencia renal

La excreción se puede retrasar en caso de insuficiencia renal. En un estudio realizado en pacientes con enfermedad renal terminal, la semivida de eliminación (mediana: 24-26 h) se prolongó. Entre el 48 % y el 59 % de la concentración residual se eliminó mediante hemodiálisis intermitente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, toxicidad mutágena y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades

Negapen no se debe disolver en soluciones de bicarbonato de sodio, proteínas o hidrolizados de proteínas y lípidos, ni en sangre o plasma.

Si Negapen se administra simultáneamente con un aminoglucósido, ambos antibióticos no se deben mezclar en la jeringa ni en el recipiente que contiene la solución para perfusión, ya que existe riesgo de pérdida de actividad.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir: 3 años

Soluciones reconstituidas y diluidas: consultar los detalles sobre los disolventes adecuados y los tiempos de administración en la sección 6.6.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25 °C para todos los disolventes recomendados para la perfusión intravenosa.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir: conservar en nevera y transportar refrigerados (entre 2 °C y 8 °C).

Soluciones reconstituidas y diluidas: no refrigerar. Consultar más información en las secciones 6.3 y 6.6.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Negapen 1 g: caja con 1 vial.

Negapen 2 g: caja con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Desechar cualquier solución no utilizada.

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.

Preparación de la solución y administración de Negapen

Se deben utilizar las técnicas asépticas habituales para la preparación y administración de la solución.

Las soluciones se deben inspeccionar visualmente antes de usarlas. Solo se deberán utilizar soluciones transparentes prácticamente libres de partículas.

El producto se debe utilizar siempre inmediatamente después de su reconstitución y dilución.

Dosis	Disolventes adecuados	Preparación de la solución y administración
<i>Inyección intramuscular</i>		
1 g	Agua para preparaciones inyectables Solución salina fisiológica Solución de lidocaína al 0,5 % o al 1 %. La solución de lidocaína no se debe administrar por vía intravenosa.	Para preparar la dosis de 1 g, introduzca la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyecte 3 ml de disolvente en 1 vial de Negapen de 1 g. Extraiga la aguja y agite el vial para obtener una solución transparente. Administre el medicamento inmediatamente después de la preparación.
<i>Inyección intravenosa</i>		
1 g o 2 g	Agua para preparaciones inyectables Solución salina fisiológica	Para preparar una dosis de 1 g, introduzca la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyecte 10 ml de disolvente en 1 vial de Negapen de 1 g. Para preparar una dosis de 2 g, introduzca la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyecte 20 ml de disolvente en 1 vial de Negapen de 2 g. Extraiga la aguja y agite el vial para obtener una solución transparente. Administre el medicamento en 3 a 4 minutos.
<i>Perfusión intravenosa intermitente</i>		
1 g o 2 g	Agua para preparaciones inyectables Solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0,9 %) Dextrosa al 5 % Compuesto de cloruro de sodio (solución de Ringer) Hartmann (compuesto de lactato de sodio - solución de Ringer lactato)	Para preparar la dosis de 1 g, introduzca la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyecte 10 ml de disolvente en 1 vial de Negapen de 1 g. Para preparar la dosis de 2 g, introduzca la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyecte 20 ml de disolvente en 1 vial de Negapen de 2 g. Extraiga la aguja y agite el vial para obtener una solución transparente. Diluya el contenido del vial en 50, 100 o 150 ml de solución para perfusión. Administre el medicamento en 30 a 40 minutos.

Perfusión continua		
6 g	Agua para preparaciones inyectables Solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0,9 %) Dextrosa al 5 % Compuesto de cloruro de sodio (solución de Ringer) Hartmann (compuesto de lactato de sodio - solución de Ringer lactato)	Negapen 1 g: introduzca la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyecte 5 ml de disolvente en cada uno de los 6 viales. Negapen 2 g: introduzca la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyecte 10 ml de disolvente en cada uno de los 3 viales. Extraiga la aguja y agite el vial para obtener una solución transparente. Recoja todas las soluciones de los viales con una jeringa de 50 ml y complete el volumen hasta 48 ml con el mismo disolvente. Administre la solución durante 24 horas (2 ml/h). Nota: Se requiere una dosis de carga de 2 g de temocilina antes de iniciar la perfusión continua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eumedica Pharmaceuticals GmbH
 Basler Straße 126
 DE-79540 Lörrach
 Alemania
 Tel. +49 (0) 7621 424 7562
 info@eumedicapharmaceuticals.de

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Negapen 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión. 90.995
 Negapen 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión. 90.996

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

A. Fecha de la primera autorización: Mayo 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2026