

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COLIRCUSÍ PILOCARPINA 20 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 20 mg de pilocarpina hidrocloreto (2%).

Excipiente con efecto conocido: cloruro de benzalconio 0,1 mg por ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución oftálmica transparente e incolora o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Como miótico; Inducción de miosis: neutralización de la midriasis posterior a operación quirúrgica o a examen oftalmoscópico.

Accidentes u operaciones en que deba evitarse prolapso del iris. Diagnóstico diferencial de patologías que afectan a la funcionalidad del iris.

Como hipotensor ocular: Profilaxis de la elevación de la presión intraocular asociada con cirugía de láser. Reducción de la presión intraocular previa a operación quirúrgica. Glaucoma agudo de ángulo cerrado. Presión intraocular elevada asociada con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

- Inducción de miosis: la dosis habitual es de 1 o 2 gotas espaciadas 5 minutos en el ojo(s) afectado(s).
- Profilaxis de presión intraocular elevada asociada con cirugía de láser: la dosis habitual es de 1 o 2 gotas espaciadas 5 minutos en el ojo(s) afectado(s), entre 15 a 60 minutos antes de la cirugía.
- Glaucoma agudo de ángulo cerrado: la dosis inicial es de 1 gota en el ojo(s) afectado(s) hasta tres veces en un período de 30 minutos. Puede ser necesario un tratamiento previo con un supresor secretor y un agente hiperosmótico para bajar la presión por debajo de 50 mmHg.
- Presión intraocular elevada asociada con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular: la dosis habitual es de 1 gota en el ojo(s) afectado(s), hasta 4 veces al día dependiendo del grado de elevación de la presión intraocular y de la respuesta miótica.

El número de aplicaciones diarias y la duración del tratamiento se puede modificar según criterio médico.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica. Debido a la falta de datos farmacocinéticos de esta población, no es posible hacer recomendaciones de dosis basadas en la evidencia en niños.

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave y renal.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Después de la instilación es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos durante 2 minutos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguir una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice y que retiren el anillo de plástico del precinto si está suelto antes de utilizar el colirio para evitar lesiones en los ojos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Los mióticos están contraindicados en situaciones en que la constricción pupilar no es deseable, tales como iritis aguda o uveítis anterior.
- Glaucoma del bloqueo pupilar.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administrar únicamente por vía oftálmica.

Se recomienda mucha precaución en caso de enfermedad de la retina o predisposición a ella. Se ha notificado desprendimiento de retina cuando se utilizan mióticos en pacientes sensibles, tales como pacientes jóvenes con miopía o pacientes con antecedentes de desprendimiento de retina. Se recomienda realizar un examen del fondo del ojo antes de empezar el tratamiento con este medicamento (ver sección 4.8).

Deben evitarse los mióticos en enfermedades inflamatorias agudas de la cámara anterior.

Puede observarse un incremento paradójico de la presión intraocular en pacientes con flujo de salida de humor acuoso, a través de la estructura trabecular, gravemente comprometido (ver sección 4.8).

Se recomienda utilizar con precaución cuando exista daño corneal o conjuntival para evitar una penetración excesiva que puede producir toxicidad sistémica.

Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa como insuficiencia cardíaca aguda (se ha notificado edema pulmonar con altas dosis oculares), con enfermedades pulmonares como por ejemplo asma bronquial, úlcera péptica, hipertiroidismo, espasmo gastrointestinal, enfermedad de Parkinson, obstrucción del tracto urinario, infarto de miocardio reciente, hipertensión e hipotensión, debido al riesgo de empeorar estas afecciones.

Los mióticos pueden causar visión borrosa y dificultad de adaptación a la oscuridad. Se requiere precaución en particular en caso de conducción nocturna y otras ocupaciones peligrosas con poca iluminación (ver sección 4.7).

Un iris con pigmentación oscura puede requerir mayor concentración del miótico o administración más frecuente. Debe tenerse cuidado para evitar una sobredosis.

Un tratamiento prolongado puede causar irritación o reacciones alérgicas, en estos casos, debe discontinuarse el tratamiento.

Uso de lentes de contacto

Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y volver a colocarlas 15 minutos después de la dosis.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio en cada ml.

El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro de benzalconio. Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante periodos prolongados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicas relevantes.

Los AINEs oftálmicos pueden reducir el efecto de la pilocarpina.

El uso de pilocarpina con antagonistas beta adrenérgicos puede incrementar el riesgo de alteraciones de la conducción cardíaca.

Este medicamento se puede utilizar en combinación con otros mióticos, betabloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica, simpaticomiméticos o fármacos hiperosmóticos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas para informar sobre un riesgo asociado al medicamento.

Los estudios de reproducción en ratas han demostrado que la administración oral de pilocarpina durante la organogénesis indujo embriotoxicidad a dosis tóxicas para la madre correspondientes a 1.366 veces la dosis ocular humana máxima recomendada (MROHD) basada en las concentraciones del área plasmática bajo la

curva (AUC). La pilocarpina no tuvo potencial teratogénico en ratas y conejos hasta los niveles de dosis máximos probados (3.188 veces el MROHD basado en concentraciones plasmáticas en ratas y 5 veces el MRHOD basado en el área de superficie corporal (BSA) en conejos).

Se espera que la exposición sistémica a pilocarpina en mujeres embarazadas sea baja después de la administración ocular oftálmica. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de daño al feto. Informe a las mujeres embarazadas sobre un riesgo potencial para el feto.

Colircusí Pilocarpina se debe administrar en mujeres embarazadas solo si es claramente necesario.

Lactancia

No hay datos sobre los efectos de la pilocarpina en el niño lactante o en la producción de leche. Se desconoce si pilocarpina se transfiere a la leche materna. La pilocarpina se transfirió a la leche de ratas lactantes después de la administración oral.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Datos en animales

Después de una dosis oral única (0,3 mg/kg) de ¹⁴C-pilocarpina en ratas lactantes a los 14 días después del parto, se identificó ¹⁴C en la leche. A las 0,5 horas, se observaron concentraciones similares de ¹⁴C en la leche (123 ng.eq/g) y en el plasma (126 ng.eq/g) de ratas lactantes. A las 8 horas, las concentraciones de ¹⁴C en la leche y en el plasma eran de 8 ng.eq/g y 4 ng.eq/g respectivamente, lo que se traduce en una relación leche/plasma de dos. Estas concentraciones disminuyeron posteriormente, a tasas similares, pero aún eran detectables a las 24 horas.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de la pilocarpina en la fertilidad humana. En estudios de fertilidad en animales, la pilocarpina afectó la fertilidad en ratas machos y hembras a dosis mayores o iguales a 168 veces el MROHD basado en las concentraciones plasmáticas de AUC (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa y dificultad de adaptación a la oscuridad, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

La miosis puede causar visión borrosa y dificultad de adaptación a la oscuridad. En particular debe advertirse a los pacientes que tengan precaución en la conducción nocturna o al realizar tareas peligrosas con poca iluminación.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea y visión borrosa.

Tabla resumen de reacciones adversas

Durante ensayos clínicos con este medicamento, se han identificado las siguientes reacciones adversas y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: 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 ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han observado otras reacciones adversas adicionales durante la experiencia postcomercialización, con frecuencia no conocida.

Sistema de Clasificación por Órganos	Término preferido MedDRA
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> cefalea <i>Frecuentes:</i> mareo
Trastornos oculares	<i>Muy frecuentes:</i> visión borrosa <i>Frecuentes:</i> células flotantes en el vítreo, agudeza visual disminuida (en particular en pacientes de edad avanzada o que tengan opacidades), dolor ocular, fotopsia, irritación ocular, hiperemia ocular <i>Poco frecuentes:</i> desgarro retiniano, hemorragia del vítreo, desprendimiento del cuerpo vítreo, edema palpebral, miosis, deslumbramiento, sensación de cuerpo extraño en los ojos <i>Frecuencia no conocida:</i> presión intraocular aumentada, edema corneal
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> náuseas <i>Frecuencia no conocida:</i> vómitos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La administración prolongada de mióticos puede relacionarse con un mayor riesgo de cataratas, quiste del iris o desprendimiento de retina en pacientes con patologías de la retina preexistentes. Se recomienda que antes de empezar el tratamiento, se realice un examen del fondo del ojo a todos los pacientes (ver sección 4.4).

Con el uso oftálmico de mióticos, raramente pueden aparecer síntomas de efectos parasimpaticomiméticos sistémicos como náuseas, vómitos, salivación, sudoración o broncoespasmo. Esto se observa principalmente después del uso excesivo de este medicamento.

Puede observarse un incremento paradójico de la presión intraocular en pacientes con flujo de salida de humor acuoso, a través de la estructura trabecular, gravemente comprometido (ver sección 4.4).

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

Una sobredosis oftálmica de este medicamento puede eliminarse del ojo(s) con agua templada.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, pueden aparecer síntomas de toxicidad como cefalea, salivación, sudoración, síncope, bradicardia, hipotensión, calambres abdominales, vómitos, asma y diarrea.

El tratamiento de sobredosis es de mantenimiento. En casos de toxicidad sistémica grave, puede ser necesario tratamiento con anticolinérgicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Preparados para el glaucoma y mióticos; Parasimpaticomiméticos; Pilocarpina.

Código ATC: S01EB01

Mecanismo de acción

Pilocarpina hidrocloreto es un fármaco parasimpaticomimético colinérgico que ejerce un amplio espectro de efectos farmacológicos con acción directa, que actúa a través de la estimulación directa predominantemente de receptores muscarínicos y del músculo liso, tales como el iris y glándulas secretoras. La estimulación produce un aumento de la secreción de las glándulas exocrinas, incluyendo las glándulas salivales, gástricas e intestinales, entre otras, o las células mucosas del tracto respiratorio.

Aunque no se ha establecido el mecanismo preciso por el cual la pilocarpina reduce la PIO, la explicación más ampliamente aceptada implica la estimulación directa del músculo longitudinal del cuerpo ciliar, provocando un aumento de tensión en el espolón escleral y abriendo espacios de la malla trabecular para facilitar el drenaje del humor acuoso.

Así se reduce la resistencia al flujo de salida, disminuyendo la presión intraocular (PIO). Aplicada de forma tópica al ojo la pilocarpina también produce miosis por contracción del esfínter del iris. La miosis mitiga el cierre y estrechamiento aposicional del ángulo, lo que disminuye la PIO en ciertos tipos de glaucoma de ángulo cerrado. La pilocarpina causa constricción pupilar, contracción del músculo ciliar y una reducción de la presión intraocular (PIO) asociada con una disminución de la resistencia a la salida del humor acuoso.

Población pediátrica

Los datos sobre el uso de pilocarpina en la población pediátrica son limitados. Debido a la falta de datos farmacocinéticos de esta población, no es posible hacer recomendaciones de dosis basadas en la evidencia en niños. La literatura publicada no contraindica el uso de pilocarpina en pacientes pediátricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se evaluó la exposición sistémica a pilocarpina en 14 sujetos sanos a los que se les administraron 2 gotas de colirio de Isopto Carpina al 4% en ambos ojos 4 veces al día durante 8 días. Una comparación de los valores de concentración plasmática máxima (C_{max}) en los días 5 y 8 indicó que las concentraciones de pilocarpina en plasma alcanzaron el estado estacionario después de la administración oftálmica de Isopto Carpina al 4%. Los valores medios (SD) de C_{max} y $AUC_{0-último}$ el día 8 fueron 3,7 (3,2) ng/ml y 7,7 (8,4) ng x hora/ml, respectivamente. Los valores de T_{max} en el día 8 oscilaron de 0,5 a 1 hora.

La administración oral de pilocarpina a 3 voluntarios varones sanos como solución o cápsulas mostró que la pilocarpina se absorbía rápidamente en el torrente sanguíneo y se midió en saliva después de la administración. Aproximadamente el 60% de la pilocarpina administrada se absorbió por ingestión de una solución o cápsulas de pilocarpina.

Distribución

Después de la administración oftálmica de pilocarpina a conejos, el fármaco alcanzó la máxima concentración en la córnea a los 5 minutos y a los 20 minutos en el humor acuoso. Los experimentos sobre la absorción de la pilocarpina a por la melanina ocular mostraron que el pigmento presente en el tejido pigmentoso uveal de conejos es responsable de la mayor parte de la absorción o de la inactivación de la

pilocarpina. Estos hallazgos sugieren que en la práctica clínica, una parte de la pilocarpina administrada puede unirse al tejido pigmentoso uveal.

Biotransformación

En 2 estudios clínicos, se demostró que la pilocarpina se metaboliza a ácido pilocárpico por la esterasa plasmática y a 3-hidroxi-pilocarpina por el CYP2A6 y que los polimorfismos genéticos de el gen CYP2A6 influye en los perfiles farmacocinéticos de la pilocarpina y sus metabolitos. Estos metabolitos son farmacológicamente inactivos y extremadamente débiles en comparación con la pilocarpina.

Las actividades de la pilocarpina hidrolasa en microsomas hepáticos humanos y plasma fueron estimuladas por la adición de CaCl₂, lo que sugiere que la esterasa dependiente de calcio, paraoxonasa 1 (PON1), fue responsable de la hidrólisis de pilocarpina. Los datos avalan que la PON1 humana es responsable de la hidrólisis de pilocarpina y que el polimorfismo PON1 podría afectar a la actividad de la pilocarpina hidrolasa.

Eliminación

Tras administración oral se detectó pilocarpina y sus metabolitos (ácido pilocárpico y 3-hidroxi-pilocarpina) en sangre humana y se excretaron en la orina en cantidades muy similares. La excreción de la pilocarpina en orina fue completa dentro de las 8 horas posteriores a la administración.

Linealidad/No linealidad

No se ha estudiado la linealidad de la farmacocinética de la pilocarpina en humanos. En ratas, la administración de hidrocloruro de pilocarpina por vía intraduodenal (0,1, 0,2, 0,4 y 0,8 mg/kg) indujo la secreción salival de las glándulas submandibular/sublingual de forma dosis dependiente.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

La pigmentación ocular influye en la respuesta hipotensora ocular. Los ojos azules muestran respuestas hipotensivas oculares máximas, mientras que los ojos de pigmentación oscura muestran una resistencia relativa a la reducción de la PIO. Este efecto dosis-respuesta debe tenerse en cuenta cuando se tratan sujetos con glaucoma de pigmentación oscura. Estos pacientes pueden requerir soluciones de pilocarpina en concentraciones superiores al 4%.

Los pacientes humanos que recibieron pilocarpina oftálmica mostraron que la capacidad de salida basal y el cambio refractivo inducido por la pilocarpina máxima (es decir, acomodación) disminuyeron con la edad, pero la disminución de la presión intraocular PIO y la respuesta de la instalación a la pilocarpina no lo hicieron.

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 toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

La pilocarpina no fue carcinogénica en ratones, pero indujo feocromocitomas benignos en ratas a dosis de 18 mg/kg/día. El análisis de los estudios de genotoxicidad, el tipo de tumor y su incidencia llevó a la conclusión de que el uso crónico de pilocarpina no representa un riesgo significativo de carcinogenicidad en humanos. Además, la exposición a pilocarpina (AUC plasmática) a la dosis sin efecto para el aumento de la incidencia de feocromocitomas en ratas (9 mg/kg/día) es superior a 650 veces el MROHD, lo que enfatiza aún más que esto no es relevante para el uso clínico ocular.

En estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, las hembras preñadas recibieron dosis orales de pilocarpina de hasta 90 mg/kg/día y 9 mg/kg/día, respectivamente, durante el período de organogénesis. Se observó un aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas y una reducción del peso corporal fetal medio en ratas después de la exposición prenatal a pilocarpina a una dosis oral de 90 mg/kg/día correspondiente a más de 3.188 veces el MROHD [0,64 mg/kg/día] en base a las concentraciones plasmáticas de AUC. Estos efectos embriotóxicos pueden haber sido secundarios a la toxicidad materna. Se determinó que el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para la toxicidad del desarrollo fetal era de 26 mg/kg/día. No hubo evidencia de ningún efecto teratogénico en ninguna de las dosis probadas en

ratas.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo embriofetal en conejos, la pilocarpina no fue ni teratogénica ni embrionaria hasta la dosis más alta probada de 9 mg/kg/día (5 veces el MROHD basado en BSA).

En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se observó una mayor incidencia de muerte fetal en ratas expuestas a pilocarpina durante la gestación y la lactancia a una dosis oral de 36 mg/kg/ día (3188 veces el MROHD basado en el AUC plasmático). En este estudio se observó una disminución de la supervivencia neonatal y una reducción del peso corporal medio de las crías a dosis de 18 mg/kg/día (1.366 veces el MROHD basado en el AUC plasmático) y superiores. Se observó toxicidad materna a dosis de 18 y 36 mg/kg/día. Los efectos observados pueden haber sido secundarios a la toxicidad materna. Se determinó que el NOAEL para el crecimiento de las crías era de 3 mg/kg/día (168 veces el MROHD basado en el AUC plasmático).

Se observaron efectos de la pilocarpina sobre el sistema reproductor masculino en tres especies (ratón, rata y perro).

En ratones, hubo hallazgos macroscópicos y microscópicos en testículos y glándulas bulbouretrales en todos los niveles de dosis orales (3, 10 y 30 mg/kg/día) probados en un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas. La dosis más baja de 3 mg/kg/día corresponde a dosis múltiples de aproximadamente 207 veces en comparación con MROHD basado en C_{max} .

En ratas machos y hembras, la administración oral de pilocarpina a una dosis de 18 mg/kg/día (y superiores) resultó en una función reproductiva deteriorada, incluyendo fertilidad reducida, diestro prolongado, motilidad espermática disminuida y espermatozoides morfológicamente anormales. Se determinó que el NOAEL era de 3 mg/kg/día, que corresponde a 168 veces el MROHD basado en el AUC plasmático.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, los perros expuestos a pilocarpina a una dosis oral de 3 mg/kg/día durante seis meses mostraron evidencia de alteración de la espermatogénesis. Esto corresponde a aproximadamente 174 veces el MROHD basado en la C_{max} plasmática.

Colircusí Pilocarpina es un medicamento de uso bien establecido.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Povidona
Cloruro de sodio
Tetraborato de disodio decahidrato (Bórax)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase cuentagotas (frasco de polietileno de baja densidad con tapón de rosca de polipropileno). Cada envase contiene 10 ml de solución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 – Barcelona, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

10.955

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

Fecha de la primera autorización: Octubre/1928
Fecha de la última renovación: Noviembre/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es>