

FOLLETO PARA INFORMACION AL PROFESIONAL

REMINYL[®] ER

Cápsulas de liberación prolongada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

REMINYL[®] ER cápsulas de liberación prolongada contiene galantamina bromhidrato equivalente a 8 y 16 mg de galantamina base.

Para excipientes, favor ver Lista de Excipientes

FORMA FARMACEUTICA

Cápsulas de liberación prolongada para uso oral

-8 mg: de galantamina como cápsulas de gelatina dura N° 4, de color blanco opaco, impresas “GAL 8” ó “G 8” que contienen pellets de color blanco a blanquecino.

-16 mg: de galantamina como cápsulas de gelatina dura N° 2, de color rosa opaco, impresas “GAL 16” ó “G 16” que contienen pellets de color blanco a blanquecino.

DATOS CLINICOS

Indicaciones terapéuticas

REMINYL[®] ER está indicado para el tratamiento de la demencia leve a moderada del tipo Alzheimer.

Posología y Modo de Administración

REMINYL[®] ER cápsulas de liberación prolongada debe administrarse una vez al día por la mañana, preferentemente con alimentos. Asegúrese de ingerir una adecuada cantidad de líquido durante el tratamiento.

Dosis inicial

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 8 mg/día.

Dosis de mantención

- La dosis inicial de mantención es de 16 mg/día y los pacientes deben ser mantenidos con 16 mg/día a lo menos por 4 semanas.
- Un aumento a la dosis de mantención recomendada máxima de 24 mg/día debe ser considerado después de una evaluación adecuada incluyendo una evaluación del beneficio clínico y la tolerabilidad.
- No se produce un efecto rebote después de la discontinuación abrupta del tratamiento (ej: en preparación para una cirugía).

Niños

No se recomienda el uso de REMINYL[®] ER en niños. No hay información disponible sobre el uso de REMINYL[®] ER en pacientes pediátricos.

Afecciones hepáticas y renales

Los niveles de galantamina en el plasma pueden estar incrementados en pacientes con afecciones hepáticas moderadas a severas. En pacientes con afección moderada de la función hepática, en base al modelo farmacocinético, la dosis debe comenzar con 8 mg una vez al día, administrada preferentemente en la mañana a lo menos por una semana. A partir de entonces, los pacientes deben continuar con 8 mg al día, a lo menos por 4 semanas. En estos pacientes, la dosis diaria no debe exceder de 16 mg. En pacientes con afección hepática severa, el uso de **REMINYL® ER** no está recomendado

Para pacientes con *clearance* de creatinina mayor a 9 ml/min, no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con alteración renal severa (*clearance* de creatinina menor a 9 ml/min), no se recomienda el uso de **REMINYL® ER** debido a que no se dispone de datos.

Tratamiento concomitante:

En pacientes tratados con inhibidores potentes CYP2D6 o CYP3A4, reducciones de dosis pueden ser consideradas. (Ver Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción)

Contraindicaciones:

REMINYL® ER no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a la galantamina bromhidrato o a algún otro componente usado en la formulación.

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

REMINYL® ER está indicado para pacientes con demencia leve a moderada del tipo Alzheimer. El beneficio de **REMINYL® ER** en pacientes con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria no se ha demostrado.

Los pacientes con la enfermedad de Alzheimer pierden peso. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, incluida la galantamina, se ha asociado con pérdida de peso de estos pacientes. Durante el tratamiento, el peso de los enfermos debe ser vigilado.

Al igual que otros colinomiméticos, **REMINYL® ER** debe ser administrado con precaución en las siguientes condiciones:

Cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre el ritmo cardíaco (ej: bradicardia). El potencial de esta acción puede ser particularmente importante en los pacientes con “síndrome de nodo sinusal enfermo” u otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular o quienes usen concomitantemente drogas que reducen significativamente el ritmo cardíaco, tales como digoxina y betabloqueadores. La utilización de **REMINYL® ER** se ha asociado raras veces con bradicardia o síncope intensos.

Gastrointestinales:

Los pacientes con riesgo aumentado de desarrollar úlceras pépticas, ej: pacientes con un historial de enfermedades ulcerosas o aquellos pacientes que tienen predisposición a

estas condiciones, incluyendo a aquellos que reciben concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos deben ser monitoreados por la aparición de síntomas. Sin embargo, estudios clínicos con **REMINYL[®] ER** no mostraron un aumento, con relación a placebo, en la incidencia de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal. No se recomienda el uso de **REMINYL[®] ER** en pacientes con obstrucción gastrointestinal o en recuperación de una cirugía gastrointestinal

Neurológicas:

Aunque se cree que los colinérgicos pueden provocar convulsiones, la actividad convulsiva constituye, en ocasiones, una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Pulmonares:

Debido a su acción colinomimética, los colinomiméticos deben ser prescritos con cuidado en pacientes con antecedentes de asma severo o enfermedad obstructiva pulmonar o infecciones pulmonares activas (ej: neumonía)

Genitourinarias:

El uso de **REMINYL[®] ER** no se recomienda en pacientes con obstrucción del flujo urinario o en recuperación de una cirugía a la vejiga.

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción:

Interacciones Farmacodinámicas:

Debido a su mecanismo de acción, la galantamina no debe ser administrada concomitantemente con otros colinomiméticos. La galantamina antagoniza los efectos de la medicación anticolinérgica. Como es esperable con los colinomiméticos, es posible una interacción farmacodinámica con drogas que reducen significativamente el ritmo cardíaco. (ej.: digoxina y betabloqueadores).

La galantamina, como colinomimético, es probable que exagere la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Interacciones Farmacocinéticas:

En la eliminación de la galantamina intervienen distintas vías metabólicas y la excreción renal. Basado en distintos estudios *in vitro*, las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 son las principales responsables del metabolismo de la galantamina.

La inhibición de la secreción ácida gástrica no afecta la absorción de la galantamina.

Otras drogas que afectan el metabolismo de la galantamina

Los fármacos que son inhibidores potentes de las enzimas CYP2D6 o CYP3A4 pueden aumentar el AUC de la galantamina. Estudios farmacocinéticos con dosis múltiples han revelado que el AUC de la galantamina aumentó en un 30 y en un 40% respectivamente durante la administración simultánea de ketoconazol o de paroxetina. Si se administra al mismo tiempo eritromicina, otro inhibidor de la enzima CYP3A4, el AUC de la galantamina sólo se incrementó en un 10% aproximadamente. El análisis farmacocinético de una población de pacientes con la enfermedad de Alzheimer mostró que el clearance

de la galantamina disminuyó un 25-33% con la administración concomitante de amitriptilina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y quinidina, todos ellos inhibidores de la CYP2D6. Por lo tanto, durante la instauración del tratamiento con inhibidores potentes de las enzimas CYP2D6 o CYP3A4, algunos pacientes pueden experimentar una mayor incidencia de efectos secundarios colinérgicos, principalmente náuseas y vómitos. En estas circunstancias y según la tolerabilidad, una reducción de la dosis de mantenimiento de la galantamina puede ser considerada (véase: Posología y Modo de Administración). Memantina, un antagonista receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), en una dosis de 10 mg/día durante 2 días, seguido por 10 mg dos veces al día durante 12 días no tuvieron efectos en la farmacocinética de 16 mg/día de galantamina en estado de equilibrio.

Efectos de la galantamina en el metabolismo de otras drogas

Dosis terapéuticas de galantamina (12 mg dos veces al día) no tuvieron efecto sobre la cinética de la digoxina y la warfarina. La galantamina no afectó el aumento del tiempo de protrombina inducido por la warfarina.

Estudios *in vitro* indicaron que la posible inhibición de la galantamina con respecto a las principales formas del citocromo humano P450 es muy baja.

Uso en Embarazo y Lactancia

Embarazo

En estudios de reproducción realizados en ratas preñadas con dosis de hasta 16 mg/kg (o alrededor de 25 veces la dosis terapéutica humana) y en conejas preñadas con dosis de hasta 40 mg/kg (o alrededor de 63 veces la dosis terapéutica humana) no se observó evidencia alguna de un potencial teratogénico en conejos. Un aumento no significativo en la incidencia de anomalías esqueléticas menores fue observado con dosis de 16 mg/kg en ratas.

No existen estudios disponibles sobre el uso de **REMINYL[®] ER** en mujeres embarazadas. **REMINYL[®] ER** debe ser usado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si **REMINYL[®] ER** es excretado en la leche humana y no existen estudios en mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que están recibiendo **REMINYL[®] ER** no debieran amamantar.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinarias

La enfermedad de Alzheimer puede causar un deterioro gradual en la capacidad de conducir o comprometer la habilidad para utilizar maquinarias. Además, como otros colinomiméticos, **REMINYL[®] ER** puede causar mareos y somnolencia, lo cual podría afectar la habilidad para conducir o utilizar máquinas, especialmente durante las primeras semanas después del inicio del tratamiento.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas comunes (incidencia \geq 5% y dos veces la frecuencia del placebo) fueron náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, anorexia, fatiga, mareos,

dolor de cabeza, somnolencia y pérdida de peso. Se encontró que las mujeres son más susceptibles a las náuseas, vómitos y anorexia.

Otros eventos adversos comunes (incidencia $\geq 5\%$ y \geq placebo) fueron confusión, caídas, lesiones, insomnio, rinitis e infecciones del tracto urinario.

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado por placebo, las reacciones adversas que ocurrieron con el tratamiento de una vez al día con **REMINYL[®] ER** cápsulas de liberación prolongada fueron similares a aquellos observados con los comprimidos.

La mayoría de estos eventos adversos ocurrieron durante el período de titulación. Las náuseas y vómitos, los eventos adversos más frecuentes, en la mayoría de los casos duraron menos de una semana y la mayoría de los pacientes tuvo solamente un episodio. La prescripción de antieméticos y el asegurar una ingesta adecuada de fluidos puede ser útil en estos casos.

Un evento poco frecuente relacionado con el tratamiento fue el temblor. Raramente se reportaron síncope y bradicardia severa.

Otros eventos adversos observados en ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización que se han observado en pacientes tratados con **REMINYL[®] ER** incluyen:

Cuerpo en su totalidad: astenia, deshidratación (incluyendo casos poco frecuentes y severos que conducen a la insuficiencia renal y falla renal), fiebre, malestar.

Cardiovascular: bloqueo AV, arritmias auriculares y palpitaciones, hipertensión, hipotensión, isquemia miocárdica o infarto.

SNC: Trastornos del comportamiento, incluyendo agitación/agresión y alucinaciones, depresión, (rara vez con intento de suicidio), calambres de las piernas, parestesia, convulsiones, tinnitus, ataque isquémico transiente o accidente cardiovascular.

Gastrointestinal: disfagia y sangrado gastrointestinal superior e inferior.

Hepatobiliar: elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: hipocalemia.

Algunos de estos efectos adversos pueden ser atribuibles a las propiedades colinomiméticas de **REMINYL[®] ER** o en algunos casos puede representar manifestaciones o exacerbaciones de enfermedades subyacentes comunes en la población geriátrica.

Sobredosis

Síntomas

Es predecible que los signos y síntomas de una sobredosis significativa de galantamina sean similares a la sobredosis con otros colinomiméticos. Estos efectos generalmente involucran el sistema nervioso central, el sistema nervioso parasimpático y la unión neuromuscular. Además de la debilidad muscular o fasciculaciones, pueden desarrollarse algunos o todos los signos de una crisis colinérgica: náusea severa, vómitos, calambres gastrointestinales, salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria, defecación, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular junto con hipersecreciones traqueales y broncoespasmo, pueden conducir a un compromiso vital de las vías aéreas.

Ha habido informes de post-comercialización de Torsada de Pointes, prolongación del intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular y breve pérdida de conciencia en asociación a una sobredosis inadvertida de galantamina.

Tratamiento

Como en cualquier caso de sobredosis, deben usarse medidas generales de apoyo. En casos severos, pueden usarse anticolinérgicos tales como atropina como antídoto general para colinomiméticos. Se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg IV, con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica.

Debido a que continuamente se están desarrollando técnicas para el manejo de las sobredosis, es aconsejable contactar un centro de control toxicológico para determinar las últimas recomendaciones en el manejo de una sobredosis.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Drogas antidemencia; código-ATC: N06D A04.

Galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además, la galantamina mejora la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente a través de la unión a un sitio alostérico del receptor. Como consecuencia, puede conseguirse un aumento de la actividad en el sistema colinérgico asociado con una mejoría de la función cognitiva en pacientes con demencia del tipo Alzheimer.

Estudios Clínicos

Las dosis de **REMINYL**[®] que mostraron ser efectivas en los ensayos clínicos fueron 16, 24 y 32 mg/día. De estas dosis, se consideró que las de 16 y 24 mg/día son las que ofrecen una mejor relación beneficio/riesgo, por lo que son las dosis recomendadas. La eficacia de la galantamina ha sido estudiada usando 4 medidas específicas de resultados: ADAS-cog (medida cognitiva basada en desempeño), CIBIC-plus (evaluación global realizada por un médico independiente basada en una entrevista clínica con el paciente y el cuidador), diversas mediciones de las actividades del diario vivir y el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI, una escala que mide los trastornos del comportamiento).

En estudios clínicos, el rendimiento de los pacientes tratados con galantamina según ADAS-Cog y CIBIC-plus fue constante y numericamente mejor estadísticamente que los pacientes que estuvieron con placebo. Los pacientes que fueron tratados con galantamina

por 6 meses tuvieron resultados ADAS-cog significativamente mejores comparado con sus resultados iniciales. Comparado con los pacientes no tratados hubo un beneficio substancial y sostenido en la función cognitiva. El tratamiento con galantamina también protegió significativamente las actividades del diario vivir, tales como vestirse, higiene, preparación de la comida, etc. Estos fueron evaluados usando la Evaluación de la Discapacidad en Demencia (DAD) y el Inventario ADL del Estudio Cooperativo de Enfermedad del Alzheimer (ADCS), valorados por los cuidadores. La dosis de galantamina de 16 y 24 mg diarios mantuvo el puntaje NPI durante el período de observación, mientras que el puntaje de los pacientes con placebo se deterioró claramente, como resultado de la aparición de trastornos del comportamiento.

Figura 1: Cambios promedio (\pm SE) desde la línea base en el puntaje de ADAS-cog/11 en el tiempo (datos observados) (información acumulada de GAL-USA-1 y GAL-INT-1)

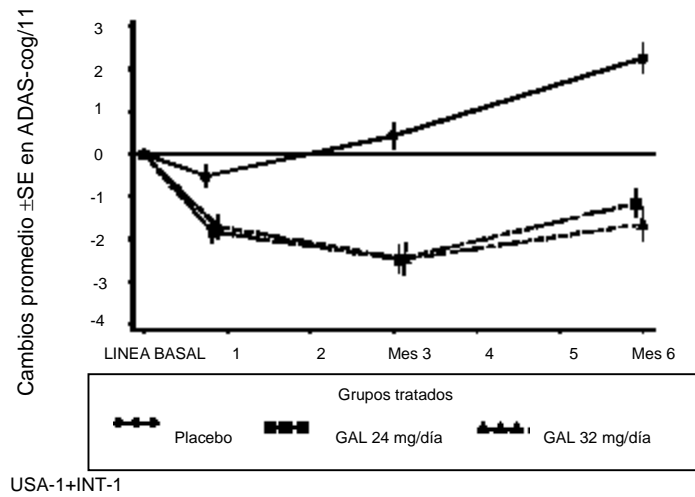
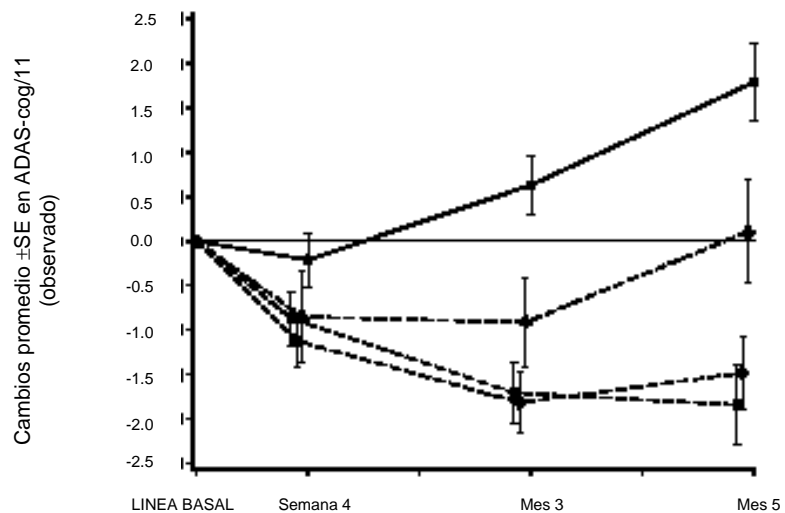
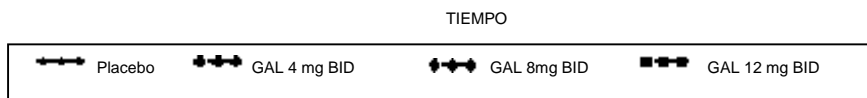


Figura 2: Cambios promedio (\pm SE) desde la línea base en el puntaje de ADAS-cog/11 en el tiempo (todos los pacientes) (GAL-USA-10)





El tratamiento a largo plazo (combinación de 6 meses doble ciego seguido por 6 meses de tratamiento abierto), sugiere que el rendimiento cognitivo y funcional de los pacientes se mantiene por todo un año.

La eficacia de **REMINYL[®] ER** cápsulas de liberación prolongada se estudió en un ensayo randomizado, doble ciego, con control de placebo en la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes recibieron 8 mg/día de galantamina durante 4 semanas seguido por 16 mg/día de galantamina durante 4 semanas. A la semana 8, la dosis pudo ser incrementada a 24 mg/día en base a la seguridad y tolerabilidad, y pudo ser reducida a 16 mg/día a la semana 12. La dosis elegida a la semana 12 fue fijada para el resto de los 6 meses. En el análisis de eficacia primaria específica del protocolo para los dos parámetros (ADAS-cog/11 y CIBIC-plus) en el Mes 6 simultáneamente, **REMINYL[®] ER** cápsulas de liberación prolongada mostró una mejoría estadísticamente significativa sobre el placebo para ADAS-cog/11. Además, **REMINYL[®] ER** cápsulas de liberación prolongada fue estadística y significativamente mejor que el placebo al mejorar las actividades cotidianas (ADCS-ADL), una medición de eficacia secundaria clave. Los resultados de eficacia fueron similares para **REMINYL[®] ER** cápsulas de liberación prolongada y **REMINYL[®]** comprimidos, que se utilizaron como control activo en el presente estudio.

Propiedades Farmacocinéticas:

Galantamina es una droga de clearance bajo (clearance plasmático de aprox. 300 ml/min) con un volumen de distribución moderado ($V_{d_{ss}}$ promedio de 175 L). La eliminación de galantamina es bi-exponencial, con una vida media terminal del orden de 7 a 8 horas.

Después de la ingesta oral de una dosis única de 8 mg de galantamina en comprimidos, la absorción es rápida, con una concentración plasmática peak de 43 ± 13 ng/ml, la que se alcanza después de 1,2 horas, y un AUC_{∞} promedio de 427 ± 102 ng.h/ml. La biodisponibilidad oral absoluta de la galantamina es de 88,5%. La administración oral de la galantamina con las comidas reduce su velocidad de absorción (C_{max} se redujo alrededor de un 25%), pero no afecta la extensión en la que es absorbida (AUC).

Después de dosis orales repetidas de 12 mg de galantamina b.i.d. (dos veces al día) en comprimidos, las concentraciones plasmáticas promedio mínimas y máximas fluctuaron entre 30 y 90 ng/ml. La farmacocinética de la galantamina es lineal en un rango de dosis de 4 a 16 mg b.i.d.

Siete días después de una dosis oral única de 4 mg ³H-galantamina, entre el 90 y 97% de la radioactividad fue recuperada en la orina y entre un 2.2 y 6.3% en las heces. Después de la administración IV y oral, entre el 18 y 22% de la dosis de galantamina fue excretada en la orina sin cambios en 24 horas, con un clearance renal de alrededor de 65 ml/min, lo que representa el 20 a 25% del clearance plasmático total.

Las principales vías metabólicas fueron N-oxidación, N-demetilación, O-demetilación, glucuronidación y epimerización. La O-demetilación fue lejos la más importante en los metabolizadores rápidos de CYP2D6. Los niveles de excreción de la radioactividad total en la orina y las heces no tuvieron diferencias entre los metabolizadores lentos y rápidos. En estudios *in vitro* se confirmó que los citocromos P450 2D6 y 3A4 fueron las principales isoenzimas del citocromo P450 involucradas en el metabolismo de la galantamina.

En el plasma de los metabolizadores lentos y rápidos, la galantamina inalterada y su glucurónido fueron los responsables de la mayoría de la radioactividad de las muestras. En el plasma de los metabolizadores rápidos, el glucurónido de O-desmetilgalantamina también fue importante.

Ninguno de los metabolitos activos de la galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetil-norgalantamina) pudieron ser detectados en la forma no conjugada en el plasma de los metabolizadores lentos o rápidos después de una dosis única. Norgalantamina fue detectable en el plasma de los pacientes después de dosis múltiples, pero no representó más del 10% de los niveles de galantamina.

La información de los ensayos clínicos en pacientes indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina de los pacientes con enfermedad de Alzheimer son 30 a 40% más altos que en sujetos jóvenes sanos.

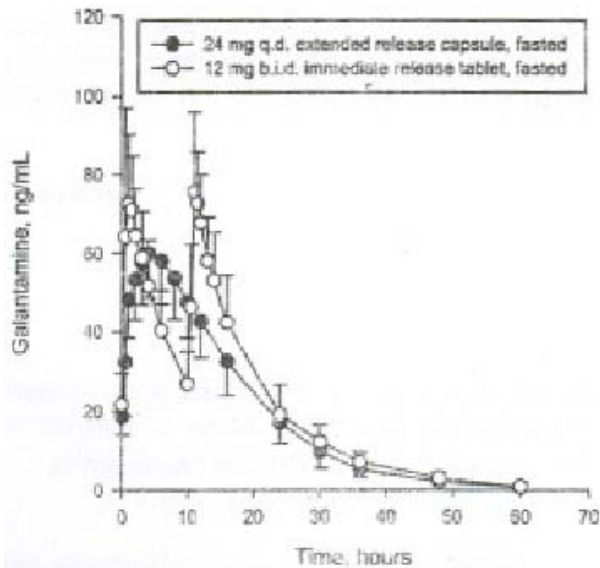
La farmacocinética de la galantamina en sujetos con daño hepático leve (Child-Pugh-score de 5-6) fue comparable a la de sujetos sanos. En pacientes con afección hepática moderada (Child-Pugh score de 7-9), el área bajo la curva (AUC) y la vida media de galantamina fueron aumentados en alrededor de un 30% (Ver Posología y modo de Administración)

La disposición de galantamina fue estudiada en sujetos jóvenes con grados variados de función renal. La eliminación de la galantamina disminuyó con la disminución del clearance de creatinina. Las concentraciones plasmáticas de galantamina aumentaron en alrededor de un 38% en pacientes con daño moderado de la función renal ($Cl_{cr} = 52-104$ ml/min) y en un 67% en pacientes con daño renal severo ($Cl_{cr} = 9-51$ ml/min), comparado con sujetos sanos equivalentes en edad y peso ($Cl_{cr} = \geq 121$ ml/min). Un análisis de población sobre la farmacocinética y diversas simulaciones indican que no es preciso ajustar la dosis de galantamina en los pacientes de Alzheimer con alteración renal, siempre que el Cl_{CR} sea al menos de 9 ml/min (Ver Posología y Modo de Administración), debido a que el *clearance* de esta sustancia es menor en la población con Alzheimer.

Unión a proteínas plasmáticas: La unión de la galantamina a las proteínas plasmáticas es baja: $17,7 \pm 0,8\%$. En toda la sangre, la galantamina es principalmente distribuida en los glóbulos (52,7%) y en el agua plasmática (39%), mientras que la fracción de la galantamina unida a las proteínas plasmáticas es sólo de 8,4%. La razón de la concentración sangre – plasma es de 1,17.

En un estudio de biodisponibilidad estable, se mostró que **REMINYL® ER** cápsulas de liberación prolongada, 24 mg una vez al día es bioequivalente a los comprimidos de 12 mg dos veces al día de liberación inmediata con respecto al AUC_{24h} y C_{min} . El valor C_{max} de la cápsula de 24 mg de una vez al día de liberación prolongada que se obtiene después de 4,4 horas fue aproximadamente un 24% menor a la del comprimido de 12 mg dos veces al día de liberación inmediata. El alimento no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad estable de las cápsulas de 24 mg de liberación prolongada. En un estudio de proporcionalidad de la dosis de **REMINYL® ER** cápsulas de liberación prolongada, llevado a cabo en sujetos sanos de edad avanzada y jóvenes, las concentraciones plasmáticas se obtuvieron dentro de los 6 días en todas las dosis (8, 16 y 24 mg) en ambos grupos etarios. La farmacocinética estable fue proporcional a la dosis dentro del rango de dosificación estudiado de 8 a 24 mg en ambos grupos etarios.

Figura 3: Gráfico lineal comparativo de Perfiles de Concentración Plasmática Media de Galantamina-Tiempo.



(Cápsula de liberación extendida de 24 mg una vez al día, en ayunas; comprimido de liberación inmediata de 12 mg dos veces al día, en ayunas; Galantamina ng/ml; Tiempo, horas)

Información Preclínica de Seguridad:

Todos los demás informes preclínicos de seguridad importantes para prescribir, han sido incluidos en las secciones correspondientes.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de Excipientes

Los ingredientes inactivos son gelatina, dietil ftalato, etilcelulosa, hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido de hierro negro y esferas de azúcar (sucrosa y

almidón). Las cápsulas de 16 mg contienen también óxido de hierro rojo y las de 24 mg contienen además óxido de hierro amarillo.

Vida útil

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y Contenidos del Envase

Estuche de cartulina que contiene blister de PVC-PE-PVDC/Aluminio con 28 cápsulas de liberación prolongada

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2007

Fecha de aprobación ISP: 8 de Agosto de 2007