



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

1. NOMBRE APROBADO PARA LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA:

IDARUBICINA 10 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada FRASCO AMPOLLA contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
IDARUBICINA HCl	10 mg		

3. FORMA FARMACÉUTICA:

POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA

4. DATOS CLÍNICOS:

• CONDICIONES DE USO

4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del adulto

4.2 Posologías Aprobadas:

Adultos: 10 mg a 12 mg/ m² de superficie corporal

a. Modo de uso o Forma y Frecuencia de administración:

En el caso de la terapia de inducción en pacientes adultos con AML, se recomienda el siguiente cronograma de dosis:

IDARUBICINA de 10 a 12 mg/m² de superficie corporal diariamente, durante el lapso de 3 días, a través de una lenta inyección intravenosa en combinación con citarabina. La citarabina puede ser



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

administrada a través de una dosis de 100 mg/m² diariamente, mediante una infusión continua, durante el término de 7 días, o a través del bolo intravenoso en una dosis de 25 mg/m² seguido por una dosis de citarabina de 200 mg/m² diariamente, mediante una infusión continua y durante el transcurso de 5 días. En aquellos pacientes que evidencien claros indicios de leucemia, una vez concluido el primer ciclo de inducción, puede administrarse un segundo ciclo. En tal sentido, la administración del segundo ciclo debería ser demorada en aquellos pacientes que experimenten severa mucositis hasta lograr la recuperación de esta toxicidad. Se recomienda reducir la dosis en un 25%. En pacientes con trastornos hepáticos y/o renales, debería considerarse una reducción en la dosis de IDARUBICINA no debería ser administrado si el nivel de bilirrubina excediere 5% (Ver REACCIONES ADVERSAS). El beneficio ofrecido por la terapia de consolidación y mantenimiento en lo que respecta a la prolongación de la duración de la remisión y supervivencia aún no ha sido probado. No existe ningún consenso general con respecto a cuáles son los regímenes óptimos que deben ser utilizados para la terapia de consolidación.

Preparado de la Solución:

Debe tenerse sumo cuidado al manipular el polvo y al preparar la solución ya que pueden producirse reacciones alérgicas cutáneas asociadas con la administración de IDARUBICINA. En caso de que la piel quedare accidentalmente expuesta al contacto con IDARUBICINA, de inmediato, lave la zona afectada con abundante agua y jabón y, si los ojos quedaren asimismo afectados, deberían utilizarse las técnicas comunes de irrigación en forma inmediata. Durante el preparado y administración de la droga, se recomienda el uso de anteojos, guantes y vestimenta de protección.

IDARUBICINA, en su presentación de frascos de 5 mg, 10 mg y 20 mg., debería ser reconstituido con 5 mL., 10 mL. y 20 mL., respectivamente, de Cloruro sódico inyectable al 0.9%, para obtener una concentración final de 1 mg./mL de clorhidrato de idarubicina. No se recomienda el uso de diluyentes bacteriostáticos.

Evite toda inhalación de cualquier sustancia en aerosol que se produjere durante el proceso de reconstitución.

Una vez reconstituidas, las soluciones son física y químicamente estables durante el transcurso de 72 horas (es decir, 3 días), a temperatura controlada (a una temperatura de 15° a 30° C) y 7 días entre 2°C y 8°C.

Elimine todo resto de solución que no hubiese sido utilizado siguiendo una modalidad adecuada a tal fin.

El cuidado en la administración de IDARUBICINA reducirá la posibilidad de infiltración perivenosa. Asimismo, puede disminuir la posibilidad de que se produzcan reacciones locales tales como urticaria y estriado eritematoso. Durante la administración intravenosa de IDARUBICINA, la extravasación puede tener lugar con o sin una acompañante sensación de ardor o picazón incluso si la sangre retornare sin inconvenientes al momento de producirse la aspiración de la aguja de infusión. En caso de producirse síntomas o signos de extravasación, la inyección o infusión debería ser inmediatamente interrumpida y reiniciada en otra vena. Si se tuviera conocimiento de, o se sospechara, que se ha producido una extravasación subcutánea, se recomienda aplicar envases de hielo intermitentes (cada media hora inmediatamente después de haberse producido la extravasación; luego 4 veces al día, durante el lapso de 3 días) sobre la zona donde se localiza la extravasación. La extremidad afectada debe permanecer en posición elevada. Debido a la naturaleza progresiva de las reacciones de extravasación, el zona donde se aplica la inyección debe ser examinada con frecuencia y debería realizarse una consulta con un cirujano plástico, a la mayor brevedad posible, en caso de detectarse algún signo de reacción local, tal como dolor, eritema, edema o vesicación. Si comienza alguna ulceración, o de observarse un persistente y severo dolor en la región donde se produjo la extravasación, debería considerarse una



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

pronta excisión del área afectada.

IDARUBICINA debería ser administrado lentamente (durante el transcurso de 10 a 15 minutos) en una serie de tubos destinados a una infusión intravenosa espontáneamente corriente de Cloruro Sódico inyectable al 0.9%, o de dextrosa inyectable al 5%.

El tubo debería ser conectado a una aguja Butterfly (tipo Mariposa) o a otro dispositivo adaptable, e insertado preferentemente en una vena de gran tamaño.

b. Dosis Máxima Aprobada:

Depende del paciente y el tratamiento aplicado por el médico

c. En caso de insuficiencia renal:

Se debe considerar una reducción en la dosis

d. En caso de insuficiencia hepática:

Pacientes con deficiencia hepática leve: Basándose en información farmacocinética, debería considerarse una reducción en la dosis de IDARUBICINA no debería ser administrado si el nivel de bilirubina excediere 5%.

4.3 Vía de Administración:

Inyección intravenosa lenta, en combinación con citarabina. La citarabina puede ser administrada a través de una dosis de 100 mg/m² diariamente, mediante una infusión continua, durante el término de 7 días, o a través del bolo intravenoso en una dosis de 25 mg/m² seguido por una dosis de citarabina de 200 mg/m² diariamente, mediante una infusión continua y durante el transcurso de 5 días.

• RESTRICCIONES DE USO

4.4 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Idarubicina y/o a la Lactosa.

Insuficiencia hepática y renal

Pacientes sometidos previamente a irradiación corporal total, trasplante medular, tratados con dosis acumuladas máximas de otras antraciclinas o con infecciones no controladas.

Embarazo y lactancia.

4.5 Advertencias:

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Debe evaluarse el balance riesgo/beneficio en pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente, ya que la Idarubicina, tiene efecto acumulativo sobre el miocardio, aumentando el riesgo de toxicidad.

En pacientes con enfermedad gastrointestinal con riesgo de hemorragia y/o perforación, se debe evaluar el balance riesgo/beneficio.

Durante su administración deben evitarse trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como el manejo de vehículos u otro tipo de maquinaria.

Este medicamento debe ser administrado únicamente por el médico especialista en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

a. Precauciones de empleo:

Generales:

La terapia con IDARUBICINA exige una cuidadosa observación del paciente y un exhaustivo monitoreo de laboratorio. Este producto puede inducir hiperuricemia secundaria a una rápida lisis de células leucémicas. Deben tomarse las medidas adecuadas con el objeto de impedir la hiperuricemia y de controlar cualquier infección sistémica antes de iniciar la terapia.

La extravasación de IDARUBICINA puede ocasionar una severa necrosis tisular local. La extravasación puede tener lugar con o sin una acompañante sensación de ardor o picazón incluso si la sangre retornare sin inconvenientes al momento de producirse la aspiración de la aguja de infusión. En caso de producirse síntomas o signos de extravasación, la inyección o infusión debería ser inmediatamente interrumpida y re-iniciada en otra vena principal. Aplique compresas de hielo en el área afectada por 1/2 hora y luego, por 4 veces al día, por 1/2 hora, por tres días.

Examine frecuentemente el área extravasada preferiblemente, por un cirujano plástico, si el edema, el eritema, el dolor e inflamación persisten; la intervención de un especialista podría ser necesaria.

b. Información importante sobre algunos componentes del producto:

Contiene Lactosa como excipiente

4.6 Interacción con otros medicamentos:

Fluoracilo, heparina.

Salvo que se dispongan de datos específicos en materia de compatibilidad, IDARUBICINA no debería ser mezclado con otras drogas.

Si se mezcla con heparina, se produce precipitación.

El contacto prolongado con cualquier solución de un pH alcalino resultará en la degradación de la droga.

Aquellos productos que derivan de drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas y de decoloración antes de proceder a su administración siempre que la solución y los envases así lo permitan.

4.7 Otras interacciones:

Aquellos productos que derivan de drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas y de decoloración antes de proceder a su administración siempre que la solución y los envases así lo permitan.

4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

4.9 Embarazo:

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Debe evaluarse el balance riesgo/beneficio en pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente, ya que la Idarubicina, tiene efecto acumulativo sobre el miocardio, aumentando el riesgo de toxicidad.

Idarubicina fue embriotóxica y teratogénica en la rata, cuando se procedió a administrar una dosis de 1.2 mg/m²/día, o cuando se administró el equivalente a un décimo de la dosis en humanos, que no resultó ser tóxico en las madres de las ratas.

Idarubicina resultó ser embriotóxica, si bien no teratogénica, en el conejo, incluso cuando se optó por



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

administrar una dosis de 2.4 mg/m²/día, o el equivalente a dos décimos de la dosis en humanos, que fue tóxico en las madres de los conejos. No existe ninguna información definitiva acerca de la posibilidad de que idarubicina afecte de modo adverso la fertilidad humana o provoque teratogénesis. Se confeccionó un informe de una fatalidad fetal luego de la exposición materna a idarubicina luego de transcurrido el segundo trimestre.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. Si debiera administrarse IDARUBICINA durante el embarazo, o si la paciente quedare embarazada durante la terapia, la paciente debería ser advertida con respecto al riesgo potencial al que se encuentra expuesto el feto. En tal sentido, debería informarse a aquellas mujeres proclives a quedar embarazadas que eviten toda posibilidad de embarazo durante el tratamiento con IDARUBICINA.

4.10 Lactancia:

Descontinúe la lactancia durante su administración.

Se desconoce si esta droga es excretada en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna y debido a la potencial posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias en los lactantes como consecuencia de la administración de idarubicina, las madres deberían discontinuar la etapa de lactancias, antes de comenzar con la administración de esta droga.

4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

No se determina

4.12 Reacciones Adversas:

Leucopenia, trombocitopenia, mucositis, cardiotoxicidad (arritmias, falla cardíaca congestiva), hiperuricemia, diarrea, náuseas, vómitos, alopecia, necrosis de tejidos por extravasación, flebitis. Aproximadamente 500 pacientes con AML han recibido IDARUBICINA, en combinación con citarabina, durante ensayos clínicos controlados que tuvieron lugar en distintas partes del mundo. Asimismo, más de 550 pacientes con leucemia aguda han sido tratados en ensayos no controlados utilizándose IDARUBICINA administrado ya sea como único agente o bien en combinación con otros compuestos.

La siguiente tabla enumera las experiencias adversas reportadas en el Estudio 2 estadounidense y resulta ser un material representativo de las experiencias de los demás estudios. Estas experiencias adversas configuraron la totalidad de las experiencias reportadas u observadas, incluyendo aquellas que no estaban consideradas como dosis-relacionadas. Aquellos pacientes que se sometieron a una terapia de inducción para la AML y que se hallan seriamente enfermos debido a las enfermedades que padecen están recibiendo múltiples transfusiones y medicaciones concomitantes incluyendo antibióticos potencialmente tóxicos y agentes antifúngicos. Así, resulta difícil determinar el aporte de la droga estudiada al perfil ofrecido por las experiencias adversas.

Fase de Inducción

Experiencias Adversas	Porcentaje de Pacientes	
	IDR (N = 110)	NDR (N = 118)
Infección	95%	97%
Náusea y Vómitos	82%	80%
Pérdida de Pelo	77%	72%
Calambres Abdominales / Diarrea	73%	68%



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Hemorragia	63%	65%
Mucositis	50%	55%
Reacciones Dermatológicas	46%	40%
Condición Mental	41%	34%
Reacciones Pulmonares Clínicas	39%	39%
Fiebre (no fue clasificada en ninguna otra parte)	26%	28%

Fase de Inducción	Porcentaje de Pacientes	
Experiencias Adversas	IDR (N = 110)	NDR (N = 118)
Cefalea	20%	24%
Reacción Cardíaca Clínica	16%	24%
Reacción Neurológica que afecta a los nervios periféricos		7% 9%
Alergia Pulmonar	2%	4%
Ataque	4%	5%
Cerebelar	4%	4%

La duración de la aplasia así como la incidencia de mucositis resultaron ser mayores en el grupo de estudio IDR que en el DNR, en especial durante la consolidación en algunos ensayos controlados estadounidenses.

La siguiente información refleja la experiencia obtenida en base a los ensayos clínicos controlados estadounidenses.

Mielosupresión:

La mielosupresión severa constituye la principal toxicidad asociada con la terapia de IDARUBICINA. No obstante, se requiere este efecto de la droga a fin de erradicar el clon leucémico. Durante el período de mielosupresión, los pacientes se encuentran bajo el riesgo de desarrollo de infección y hemorragia que pueden poner en peligro la vida del paciente o incluso tener consecuencias fatales.

Gastrointestinales:

Con frecuencia se reportaron episodios de náusea y/o vómitos, mucositis, dolor abdominal y diarrea. Sin embargo, estas reacciones fueron severas (de acuerdo con una clasificación equivalente a Grado 4, según la OMS) en menos del 5% de los pacientes. Raramente, se reportó enterocolitis severa con perforación. El riesgo de perforación puede verse incrementado por la intervención instrumental. La posibilidad de perforación debería ser considerada en aquellos pacientes que desarrollaron dolor abdominal severo. Por lo tanto, deberían adoptarse las medidas adecuadas para determinar el diagnóstico y posterior control de la reacción adversa.

Dermatológicas:

Frecuentemente se reportó alopecia. Asimismo, se observaron otras reacciones dermatológicas incluyendo erupción generalizada, urticaria y una erupción eritrodermatosa con ampollas de las palmas y plantas del pie. Las reacciones dermatológicas por lo general fueron atribuidas a la terapia antibiótica concomitante. Además se reportaron reacciones locales incluyendo urticaria en el sitio donde se aplicó la inyección con el producto. Con la administración de idarubicina, asimismo se ha comprobado la recurrencia de reacción cutánea debido a una radioterapia previa.

Hepáticas y Renales:

Se registraron cambios en los tests de función hepática y renal. Habitualmente, tales cambios fueron transitorios y se produjeron bajo estado de sepsis y mientras los pacientes se encontraban recibiendo antibióticos potencialmente hepatotóxicos y nefrotóxicos y agentes antifúngicos. Severos cambios en la función renal (de acuerdo con una clasificación equivalente a Grado 4, según la OMS) fueron observados en no más del 1% de los pacientes, mientras que los cambios también resultaron ser severos



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

en la función hepática (de acuerdo con una clasificación equivalente a Grado 4, según la OMS) en menos del 5% de los pacientes.

Cardíacas:

En el grupo de pacientes sometido a la terapia de inducción para el tratamiento de la AML, se reportaron insuficiencia cardíaca congestiva (por lo general, atribuida una sobrecarga de líquido), arritmias serias, incluyendo fibrilación atrial, dolor de pecho, infarto del miocardio y disminuciones asintomáticas en la LVEF. Habitualmente, la insuficiencia miocárdica y las arritmias fueron, por lo general, reversibles y tuvieron lugar bajo estado de sepsis, anemia y de una administración agresiva de líquido por vía intravenosa. Estas reacciones adversas fueron reportadas con mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años y en aquéllos con alguna enfermedad cardíaca preexistente.

4.13 Sobredosis:

No existe ningún antídoto conocido para IDARUBICINA.

Se han reportado, dos casos fatales de sobredosis en pacientes que recibieron este producto para el tratamiento de la AML. Las dosis administradas fueron de 135 mg/m² durante 3 días y de 45 mg/m² de idarubicina y de 90 mg/m² de daunorubicina durante un lapso de 3 días.

Se anticipa que la sobredosis con idarubicina resultará en una mielosupresión severa y prolongada y posiblemente en una severidad incrementada de la toxicidad gastrointestinal. Se requieren técnicas de cuidado de apoyo adecuadas incluyendo transfusiones de plaquetas, administración de antibióticos y tratamiento sintomático de la mucositis. No se conoce por completo el efecto ejercido por la sobredosis aguda sobre la función cardíaca pero se produjo una severa arritmia en 1 de los 2 pacientes expuestos. Se anticipa que dosis muy elevadas de idarubicina pueden provocar una toxicidad cardíaca aguda y pueden estar asociadas con una elevada incidencia de la insuficiencia cardíaca tardía.-

No se llevaron a cabo estudios de disposición en pacientes que fueron sometidos a diálisis.

Circunstancias tales como la profunda conducta de multicompartimiento, la extensiva distribución extravascular así como el enlace tisular junto con una baja fracción no ligada disponible en el pool plasmático hicieron que fuera poco probable que la eficacia o toxicidad terapéutica se viese alterada por la administración peritoneal o la sesión de hemodiálisis convencionales.

Tratamiento: Se requieren técnicas de cuidado de apoyo adecuadas incluyendo transfusiones de plaquetas, administración de antibióticos y tratamiento sintomático de la mucositis.

a. Tratamiento Adultos:

Se requieren técnicas de cuidado de apoyo adecuadas incluyendo transfusiones de plaquetas, administración de antibióticos y tratamiento sintomático de la mucositis.

b. Tratamiento Niños:

Se requieren técnicas de cuidado de apoyo adecuadas incluyendo transfusiones de plaquetas, administración de antibióticos y tratamiento sintomático de la mucositis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Antineoplásico

Código ATC:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

Idarubicina es una droga que se debe proceder con precaución cuando se manipula, se recomienda el uso de guantes, lentes, mascarilla, tapa boca, y campanas con presión negativa durante la manipulación. Preparación y administración son necesarios.

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

Excipientes: Lactosa monohidratada

6.2 Incompatibilidades:

Salvo que se dispongan de datos específicos en materia de compatibilidad, IDARUBICINA no debería ser mezclado con otras drogas. Si se mezcla con heparina, se produce precipitación. El contacto prolongado con cualquier solución de un pH alcalino resultará en la degradación de la droga. Aquellos productos que derivan de drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas y de decoloración antes de proceder a su administración siempre que la solución y los envases así lo permitan.

6.3 Periodo de Validez Aprobado:

24 meses

Una vez reconstituido el producto en NaCl 0,9% tiene un periodo de validez comprobado de 72 horas a temperatura inferior a 30 °C y de 7 días en refrigeración (2 – 8°C)

6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

Conservar el frasco ampolla a temperatura inferior a 30° C y protegido de la luz.

6.5 Sistema Envase Cierre:

Frasco ampolla de vidrio incoloro tipo I con tapon de bromobutilo y precinto de aluminio en estuche de carton impreso.

a. Medida Dispensadora:

No aplica

b. Uso correcto de la Medida Dispensadora:

No aplica

6.6 Presentaciones Aprobadas:

Cajas por: 01, 05, 10, 25, 50 y 100 Frascos Ampollas



**Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"**

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

a. Muestras Medicas Aprobadas:

NO ESPECIFICADO

6.7 Conservación:

Conservar a una temperatura inferior de 30°C, protegido de la luz. Una vez reconstituido en sol. NaCl 0,9% se conserva hasta por 72 horas a temperatura inferior a 30°C y hasta por 7 días bajo refrigeración (2-8°C).

6.8 Tipo de Dispensación:

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

LAPREVEN, S.A.

8. REPRESENTANTE:

DRA. MAGALIS CAPRILES

9. FABRICANTE:

LABORATORIOS I.M.A., S.A.I.C., ARGENTINA

10. FABRICANTE ENVASADOR:

LABORATORIOS I.M.A., S.A.I.C., ARGENTINA

11. PROPIETARIO:

LABORATORIOS I.M.A., S.A.I.C., ARGENTINA

12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:

E.F. G. 35.856

13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:

25 ENERO, 2007

14. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO:

ENERO 2014

15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

ENERO 2007