



Avanzando en Neumología

Los nuevos antimuscarínicos y beta-2 agonistas de acción prolongada se perfilan como las terapias de elección para los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica que se mantienen sintomáticos con su tratamiento habitual.

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se encuentran entre las enfermedades respiratorias más comunes a nivel mundial, con una incidencia y morbilidad crecientes. Se estima que en el año 2030 la EPOC será la cuarta causa de mortalidad en todo el mundo, mientras que la prevalencia del asma es especialmente preocupante, por afectar tanto a adultos como a niños. Ambas enfermedades reducen la función pulmonar, lo que resulta en limitaciones de las actividades diarias y necesidad de medicación. Los antagonistas colinérgicos muscarínicos de acción prolongada (LAMAs) y los beta-2 agonistas de acción prolongada (LABAs) son los broncodilatadores inhalados que mayor desarrollo han experimentado en los últimos años para el tratamiento de estas enfermedades. Esto es debido a que la hipersensibilidad a los espasmógenos y la disfunción del sistema nervioso autónomo que regula el músculo liso de las vías respiratorias son rasgos comunes en ambas. Para un mejor control de los síntomas, están siendo desarrolladas terapias de combinación con dosis fijas (FDC).

Anticolinérgicos y terapias de combinación en la EPOC

Los bromuros de tiotropio, aclidinio y glicopirronio son los tres fármacos indicados para la EPOC. El tiotropio es la primera terapia inhalada una vez al día para el tratamiento a largo plazo del broncoespasmo, bronquitis crónica y enfisema. El bloqueo de los receptores M1 y M3 subyace a la sequedad de boca, el efecto adverso más común de esta medicación. El estudio TIOSPIR, con un objetivo primario de seguridad cardiovascular, no mostró diferencias en cuanto a riesgo de muerte entre la administración de tiotropio vía Respimat, un inhalador libre de propelente, o vía Handihaler, que suministra polvo seco. La FDC de bromuro de tiotropio con el beta2 agonista olodaterol administrada vía Respimat una vez al día está siendo desarrollada por Boehringer Ingelheim. Un ensayo de fase II en 360 pacientes con EPOC demostró que el tratamiento durante 4 semanas con varias dosis de esta FDC incrementó el pico del volumen respiratorio forzado en un segundo (FEV1) a las 24 horas posteriores al final del tratamiento, en comparación con tiotropio, siendo el aumento significativo para todas las dosis de las FDCs ensayadas y sin incidencias de seguridad o tolerabilidad notables. En el estudio de fase III VIVACITO, un tratamiento de 6 semanas una vez al día con esta FDC resultó en una mejora del FEV1 superior a la obtenida con cualquiera de los dos fármacos por separado o con placebo. El perfil de seguridad de la combinación fue similar al del tiotropio. Se espera que en breve sean reportados los resultados de otros dos ensayos pivotaes de fase III (TONADO 1 y 2), en los que se ha estudiado el impacto de la misma combinación sobre la función pulmonar y la calidad de vida.

El bromuro de aclidinio está aprobado para su uso dos veces al día en la EPOC, administrado mediante el inhalador de dosis múltiple Genuair®. El régimen de tratamiento ha sido determinado por los resultados de los estudios ACCORD y ATTAIN, que incluyeron pacientes con EPOC moderada o severa y en los que el aclidinio mejoró significativamente la broncodilatación a las 24

horas y la disnea. La FDC de aclidinio y formoterol fumarato está siendo desarrollada por Forest Laboratories y Almirall. El ensayo pivotal de fase III ACLIFORM/COPD ha comparado la eficacia del tratamiento de combinación con cada fármaco por separado o placebo durante 24 semanas en más de 1.700 pacientes de 22 países. La combinación mejoró de manera significativa el FEV1, tanto sus valores matutinos basales como los obtenidos una hora después de la inhalación. En comparación con el placebo, los efectos adversos significativamente más frecuentes fueron la nasofaringitis y el dolor de espalda.

La combinación de tiotropio y olodaterol ha mostrado una eficacia superior a tiotropio en la EPOC, con un perfil de seguridad similar al del tiotropio

Terapia broncodilatadora en la EPOC

El bromuro de glucopirronio ha sido autorizado como terapia broncodilatadora de mantenimiento en adultos con EPOC. Muestra una elevada afinidad por los 5 receptores muscarínicos, con una cinética de selectividad en los receptores M3/M2 similar a la de otros LAMAs en desarrollo. Ejerce su actividad broncodilatadora a través del bloqueo del receptor M3, largo tiempo después de que sus efectos indeseados sobre el M2 hayan desaparecido. Dos estudios pivotaes (GLOW1 y GLOW2) han estudiado la eficacia del glucopirronio en más de 1.600 pacientes con EPOC severa o moderada. Mientras que el GLOW1 comparó la combinación con placebo, el GLOW2 incluyó, además, un grupo tratado con tiotropio. El GLOW1 mostró la superioridad del glucopirronio frente a placebo en el objetivo primario de mejorar el FEV1 basal a las 24 horas en la semana 12. Esta mejora fue significativa a lo largo de todo el período de tratamiento. En el GLOW2, que tuvo el mismo objetivo primario y se extendió hasta las 52 semanas, el glucopirronio mostró una eficacia comparable a la del tiotropio y una acción terapéutica más rápida. La FDC del bromuro de glucopirronio con indacaterol una vez al día mejora la función pulmonar y reduce en el número de exacerbaciones leves en comparación con el glucopirronio o el tiotropio por separado, como muestran los resultados del estudio SPARK, realizado en más de 2.200 pacientes con EPOC severa o muy severa. No se observaron diferencias en la incidencia y seriedad de efectos adversos.

Umeclidinio es un LAMA selectivo del receptor M3 con acción más prolongada que la del tiotropio. La FDC con el LABA vilanterol ha sido desarrollada en un amplio programa de 7 ensayos clínicos de fase III en más de 5.500 pacientes con EPOC. En los ensayos de eficacia, más de 800 pacientes con enfermedad severa o moderada recibieron la combinación umeclidinio, vilanterol o placebo. Frente al placebo, tanto umeclidinio como vilanterol por separado mostraron superioridad en la mejora de FEV1, siendo la combinación, una vez al día, superior a todos los anteriores.

Sólo los inhaladores con la combinación están disponibles comercialmente.

Para los pacientes con EPOC severa o muy severa con alto riesgo de exacerbación a pesar de estar en tratamiento con FDCs, están siendo desarrolladas modalidades terapéuticas triples, caracterizadas por la adición de corticosteroides inhalados (ICS) al régimen broncodilatador. En este sentido, Chiesi está actualmente reclutando pacientes para un ensayo de fase III cuyo objetivo es estudiar la eficacia de una FDC triple de beclometasona dipropionato / formoterol / glicopirronio frente a la FDC de beclometasona / formoterol en pacientes con enfermedad moderada o severa en los que se monitorizará la frecuencia de exacerbaciones a lo largo de un período de 52 semanas. En otro estudio de fase III, patrocinado por la misma compañía, de diseño similar y que también se encuentra en fase de reclutamiento, se comparará la misma combinación triple frente a tiotropio o la FDC de beclometasona / formoterol + tiotropio.

Papel de los corticosteroides en la EPOC

La FDC de fluticasona furoato y vilanterol es la primera formulación ICS / LABA autorizada en Europa con eficacia a las 24 horas, una vez al día, tanto en pacientes con EPOC que no han controlado sus exacerbaciones con otros broncodilatadores, como en pacientes con asma que no responden bien a ICS y medicación de rescate. Sin embargo, un estudio en pacientes con EPOC de grado 3-4 que ya estaban recibiendo terapia con broncodilatadores duales (LABA + LAMA) y ICS ha demostrado que la retirada de los ICS es factible, sin que ello resulte en más exacerbaciones moderadas o severas. Tampoco se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta la primera exacerbación, la intensidad de la misma o la función pulmonar en las 12 semanas de seguimiento, incluso considerando el FEV1 basal.

Coadyuvantes no farmacológicos en la EPOC

Un nuevo sistema de ventilación no invasivo (NIOV) mejora en más del 50% los síntomas de disnea y otros síntomas de la EPOC, como muestra un pequeño ensayo en 21 pacientes. A diferencia de los sistemas de flujo de oxígeno continuo, el volumen suministrado por este dispositivo es controlado por la fuerza de la inspiración y sólo mientras ésta tiene lugar. NIOV, un sistema portable ya aprobado por la FDA, induce una transición desde un estado moderado a severo antes del tratamiento a otro de leve a moderado en los primeros 12 meses. Antes del inicio del estudio los pacientes se mostraban sintomáticos a pesar de estar con la máxima medicación, por lo que hubiera cabido esperar un deterioro de la función pulmonar durante este período con terapia convencional. NIOV aumenta el volumen corriente mediante ventilación con presión positiva, reduciendo la disnea, aumentando la oxigenación, prolongando la resistencia en el ejercicio y reduciendo la actividad respiratoria muscular. Originalmente desarrollado como ayuda para pacientes con insuficiencia respiratoria severa, su portabilidad facilita el uso continuo en las actividades ambulatorias, terapias físicas y respiratorias o rehabilitadoras. En un reciente estudio clínico en 15 pacientes con EPOC y desaturación inducida por el ejercicio, una versión del

dispositivo de sólo 0,5 kg de peso, adosable a la cintura, y conectada a una fuente de oxígeno comprimido mejoró el tiempo de ejercicio, el patrón electromiográfico de la inspiración, la disnea y la oxigenación en comparación con el uso del dispositivo y aire comprimido o el oxígeno nasal. Este sistema tiene el potencial de reducir las hospitalizaciones, el tiempo de permanencia en cuidados intensivos y el tiempo de ventilación asistida, lo que resulta en una sustancial reducción de costes.

La combinación de aclidinio y formoterol mejora significativamente el FEV1 en la EPOC, tanto en sus valores matutinos basales como una hora después de la inhalación

Tratar el asma

El tratamiento estándar del asma sigue estando basado en los ICS en combinación con un LABA como medicación de rescate en caso de exacerbaciones. Sin embargo, una proporción de pacientes no logra controlar bien la enfermedad, a pesar de adherirse bien al tratamiento. Además, la absorción de los ICS a nivel del pulmón aumenta el riesgo de efectos adversos sistémicos y de inactivación del fármaco en circulación. Esto ha impulsado la búsqueda de combinaciones más eficaces. Los nuevos beta-2 agonistas de acción extraordinariamente prolongada (ultra-LABAs) indacaterol, carmoterol, vilanterol y olodaterol actúan durante períodos superiores a las 24 horas, siendo ideales para una dosificación una vez al día. Aunque el bromuro de tiotropio en el asma es menos efectivo como broncodilatador que los LABAs, su adición a la terapia ha mostrado beneficio en pacientes con asma severa.

Anticolinérgicos y terapias de combinación en el asma

El estudio TALC ha evaluado el valor del tiotropio como alternativa al aumento de dosis de ICS. En 210 pacientes con asma entre moderada y severa el uso de tiotropio aumentó de manera significativa el pico de flujo espiratorio por la mañana y por la noche, el número de días con control de la enfermedad, el FEV1 antes de la broncodilatación y la severidad de los síntomas diarios, en comparación con los pacientes en los que se dobló la dosis de ICS en un intento de controlar mejor la enfermedad. El tiotropio demostró no inferioridad frente a salmeterol en todos los parámetros evaluados, aumentando el FEV1 en mayor medida. En otro estudio, la adición de tiotropio mejoró la función pulmonar en pacientes con asma severa, incontrolada con LABAs y dosis elevadas de ICS. Al final de un período de tratamiento de 8 semanas, los 100 pacientes que completaron el tratamiento con tiotropio + ICS + LABAs mostraron un mayor aumento del pico de FEV1 que los tratados sin tiotropio, si bien no se observaron diferencias en

La adición de tiotropio mejora el control del asma, tanto en pacientes tratados sólo con ICS como en los tratados con ICS+LABAs

la reducción de síntomas. Los ensayos gemelos PrimoTinA-asthma 1 and PrimoTinA-asthma 2, que incluyeron más de 900 pacientes, también demostraron la ventaja de la adición de tiotropio a la combinación ICS + LABAs. A la semana 24 de tratamiento, los pacientes tratados con tiotropio mostraron una mejora en el pico de FEV1 y un aumento del tiempo hasta la primera exacerbación, con una reducción del 21% en el riesgo de exacerbación severa. Los resultados de estos ensayos indican que la adición de tiotropio mejora el control del asma, tanto en pacientes tratados sólo con ICS como en los tratados con ICS + LABAs.

Recientemente han sido completados estudios adicionales, de los que todavía no se dispone de datos, que han evaluado la eficacia de LAMAs y LABAs en pacientes con asma persistente, moderada o severa. Su objetivo primario ha sido el FEV1 basal en las 0 - 24 horas posteriores a la última dosis del período de tratamiento. En este sentido Gaxo Smithkline ha completado un estudio aleatorizado de fase II con varias dosis de bromuro de umeclidinio, una o dos veces al día en monoterapia, frente a salbutamol/albuterol en 350 pacientes que no utilizan ICS. El estudio incluye 3 períodos de crossover y un objetivo de seguridad con monitorización de ECG y Holter. Otro estudio de fase III de Glaxo ha examinado la eficacia y seguridad de dos FDCs de fluticasona furoato con vilanterol frente a fluticasona furoato durante 17 semanas, con albuterol/salbutamol como medicación de rescate, en pacientes adultos y adolescentes. Novartis ha realizado otro estudio aleatorizado de fase II para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética del acetato de indacaterol en pacientes que ya están en tratamiento con mometasona furoato. El objetivo de este ensayo es determinar la dosis apropiada para la elaboración de una FDC con mometasona furoato. El estudio incluye un cuestionario de evaluación del asma, y la determinación de valores basales de FEV1 cada dos semanas, así como de otros parámetros pneumodinámicos. Otro estudio de fase II patrocinado por Boehringer Ingelheim ha examinado el perfil de FEV1 a las 24 horas posteriores al final de un tratamiento de 4 semanas con tiotropio. Este estudio incluye, además, una evaluación farmacocinética. +

NOMBRE DEL MEDICAMENTO MINOXIDIL VIÑAS 50 mg/ml solución cutánea **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada ml de solución contiene 50 mg de Minoxidil. Excipientes: propilenglicol 520 mg/ml. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección **Lista de excipientes**. **FORMA FARMACÉUTICA** Solución cutánea. La solución es transparente, incolora o muy débilmente amarillenta. **DATOS CLÍNICOS** **Indicaciones terapéuticas** Minoxidil Viñas está indicado en el tratamiento de la alopecia androgenética de intensidad moderada. **Posología y forma de administración** Posología Solo para uso cutáneo. La dosis diaria recomendada es de 1 ml cada 12 horas (lo que se corresponde con 6 pulverizaciones 2 veces al día), aplicada en el cuero cabelludo empezando por el centro de la zona a tratar. Se deberá respetar la dosis diaria recomendada independientemente de la extensión de la alopecia. La dosis diaria máxima recomendada es de 2 ml. **POBLACIÓN PEDIÁTRICA** No se recomienda el uso de minoxidil en este grupo de edad dado que no se han realizado estudios en esta población. **PACIENTES DE EDAD AVANZADA** No se recomienda el uso de minoxidil en este grupo de edad dado que no se han realizado estudios en esta población. **Forma de administración** Aplicar sobre el cuero cabelludo perfectamente seco empezando por el centro de la zona a tratar. No aplicar minoxidil en otras zonas del cuerpo. Tanto el inicio como el grado de respuesta al tratamiento con minoxidil es individualizada para cada paciente, por ello puede ser necesario un tratamiento previo de 4 meses antes de que existan indicios de crecimiento del pelo. Cuando se interrumpe el tratamiento con minoxidil el crecimiento puede cesar y volver al estado inicial de alopecia en 3-4 meses. Se recomienda el lavado de manos con agua abundante tras la aplicación de minoxidil. La forma de aplicación variará según la zona a tratar y el sistema de aplicador. **Tratamiento de superficies amplias del cuero cabelludo: se utilizará el aplicador con bomba pulverizadora y dosificadora.** a) Quitar el capuchón transparente más externo. b) Retirar y desechar el tapón interior. c) Colocar el pulverizador dentro del frasco y enroscarlo firmemente. Quitar el pequeño capuchón transparente. d) Dirigir el orificio de salida del pulverizador hacia el centro de la zona a tratar. Pulsar una sola vez y extender la solución por toda la zona con la punta de los dedos. Efectuar 5 pulsaciones más (total 6) repitiendo cada vez la misma operación. Tras las 6 pulsaciones se habrá aplicado la dosis de 1 ml. Después de utilizar el frasco, vuelva a taponarlo con el capuchón transparente externo. **Tratamiento de pequeñas superficies o por debajo del cabello: se utilizará el aplicador con cánula y boquilla.** a) Quitar el capuchón transparente más externo. b) Retirar y desechar el tapón interior. c) Colocar el pulverizador dentro del frasco y enroscarlo firmemente. Quitar el pequeño capuchón transparente. d) Tirar hacia arriba para retirar la cabeza del pulverizador. e) Insertar la boquilla de la cánula en el extremo sin cabeza del pulverizador y presionar firmemente. f) Dirigir la cánula hacia el centro de la superficie a tratar o bajo los cabellos, pulsar una sola vez y extender la solución con la punta de los dedos. Efectuar 5 pulsaciones más (total 6), repitiendo cada vez la misma operación. Tras las 6 pulsaciones se habrá aplicado la dosis de 1 ml. Evitar la inhalación del producto durante su aplicación. **Contraindicaciones** Hipersensibilidad al minoxidil, o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo** En pacientes con dermatosis o lesiones cutáneas de cuero cabelludo puede producirse una mayor absorción percutánea del principio activo, por lo que deberá asegurarse que éstas no existen antes de su aplicación. Previamente a su aplicación será necesaria la realización de una historia clínica y una exploración física completa. Aunque los estudios realizados con minoxidil no han demostrado una absorción sistémica importante, existe la posibilidad de que se produzca una pequeña absorción local a través del cuero cabelludo por lo que se recomienda una monitorización regular de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca en pacientes que presenten algún problema cardíaco o cardiovascular como: coronariopatías, insuficiencia cardíaca congestiva y/o valvulopatías, riesgo potencial de retención hidrosalina, edema local y generalizado, efusión pericárdica, pericarditis, taponamiento cardíaco, taquicardia, angina. Si aparecieran efectos sistémicos o alteraciones dermatológicas severas el tratamiento deberá ser interrumpido. En la mujer existe la posibilidad de aparición de hipertriosis en otras zonas corporales. Se debe evitar el contacto con los ojos. En caso de contacto accidental con superficies sensibles se recomienda el lavado de las mismas con abundante agua. **Advertencias sobre excipientes** Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol. Se han notificado varios casos de dermatitis de contacto debidas al propilenglicol, vehículo de este preparado. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Si bien no ha sido clínicamente demostrado, existe la posibilidad de que minoxidil incremente el riesgo de hipotensión ortostática en pacientes en tratamiento concomitante con vasodilatadores periféricos y fármacos antihipertensivos como guanetidina y derivados (véase apartado *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). No deberá aplicarse concomitantemente con otros productos tópicos tales como corticoides, retinoides o pomadas oclusivas ya que pueden aumentar su absorción. **Fertilidad, embarazo y lactancia** Los estudios realizados en animales no han demostrado un efecto nocivo en el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o durante el desarrollo postnatal. (véase apartado *Datos preclínicos sobre seguridad*). No existen datos clínicos disponibles sobre la exposición de mujeres embarazadas a minoxidil por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo. Debido a que el minoxidil administrado por vía oral se excreta en la leche materna, no se recomienda su uso durante el período de lactancia. **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas** No existen datos que sugieran que minoxidil ejerce alguna influencia sobre la capacidad de conducir vehículos o de utilizar maquinaria en los pacientes en tratamiento con este principio activo. **Reacciones adversas** Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son de naturaleza dermatológica (prurito, dermatitis, sequedad, irritación cutánea, eccema, hipertriosis), generalmente de intensidades leve-moderadas y reversibles al suspender el tratamiento. Estos efectos adversos pueden depender de la dosis de minoxidil administrada (prurito, sequedad, irritación, eccema) así como de la forma de administración (hipertriosis). La incidencia de las reacciones adversas se ha calculado a partir de los datos obtenidos en 1.932 pacientes que recibieron tratamiento con minoxidil, así como de los datos obtenidos después de su comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas por órganos y sistemas y según su frecuencia: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). **Trastornos del sistema nervioso** Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Cefaleas, parestesias. **Trastornos oculares** Muy raras ($< 1/10.000$) Lagrimeo alterado. **Trastornos cardíacos** Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) Taquicardia, palpitaciones, hipotensión. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Prurito, irritación cutánea local, dermatitis de contacto, sequedad cutánea, exfoliación cutánea. **Poco frecuentes** ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Rash eritematoso, eccema, alopecia, hipertriosis. **Raras** ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Rash pustular, acné. **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>. **Sobredosis** La sobredosis accidental o voluntaria tras la aplicación tópica de minoxidil producirá un aumento en la intensidad de las reacciones adversas dermatológicas, especialmente prurito, sequedad, irritación cutánea y eccema. Asimismo, la absorción sistémica será mayor, con el consiguiente incremento en la probabilidad de sufrir efectos sistémicos. Los signos y síntomas tras la ingestión oral accidental o voluntaria de minoxidil son como consecuencia de la rápida y casi completa absorción que de este principio activo se produce a nivel del tracto gastrointestinal. Entre estos signos y síntomas están hipotensión, taquicardia, retención hidrosalina con aparición de edemas, derrame pleural o fallo cardíaco congestivo. El tratamiento del cuadro desarrollado requiere el empleo de diuréticos para el edema, beta-bloqueantes u otros inhibidores del sistema nervioso simpático para la taquicardia y cloruro sódico en solución isotónica intravenosa para la hipotensión. Simpatomiméticos, como adrenalina y noradrenalina, deben evitarse por la sobreestimulación cardíaca que producen. **DATOS FARMACÉUTICOS** **Lista de excipientes** Propilenglicol, etanol al 96% y agua purificada. **Incompatibilidades** No procede. **Presentación y precio de venta al público** Se presenta en envases de 60 ml de solución, de 120 ml (2 frascos de 60 ml) y de 180 ml (3 frascos de 60 ml) y 240 ml (2 frascos de 120 ml), provistos de bomba pulverizadora y dosificadora, y una cánula con boquilla para aplicación localizada. 60 ml - C.N. 651660.7 - PVPiva 12,49 €, 120 ml - C.N. 654544.7 - PVPiva 20,00 €, 180 ml - C.N. 663756.2 - PVPiva 22,50 €, 240 ml - C.N. 703266.3 - 23,49 €. **Condiciones de prescripción y dispensación** Medicamento sujeto a prescripción médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Viñas, S.A. Provenza, 386 08025 - Barcelona **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Noviembre 2011. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.