

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

DOMPERIDONA 10mg

TABLETAS

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene:

Domperidona 10 mg

Excipientes c.s.

3. INFORMACION CLINICA**3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Domperidona está indicado para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**Vía de Administración:** Oral

Domperidona se debe utilizar en la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible necesario para controlar las náuseas y los vómitos.

Se recomienda tomar Domperidona vía oral antes de las comidas. Si se toma después, la absorción del fármaco se retrasa ligeramente.

Los pacientes deben intentar tomar cada dosis en el momento programado. Si se salta una dosis programada, esta dosis perdida debe omitirse y hay que continuar con la pauta posológica habitual. No se debe duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada.

Normalmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder de una semana.

Adultos y adolescentes (12 o más años de edad y que pesan 35 kg o más)

Tableta

Una tableta de 10 mg hasta tres veces al día, con una dosis máxima de 30 mg al día.

Suspensión oral

10 ml (de 1 mg/ml de suspensión oral) hasta tres veces al día, con una dosis máxima de 30 ml al día.

Recién nacidos, lactantes, niños (menores de 12 años de edad) y adolescentes que pesan menos de 35 kg

Suspensión oral

La dosis es de 0,25 mg/kg por ingesta. Esta dosis se debe administrar al menos con 4-6 horas de diferencia hasta tres veces al día sin exceder una cantidad total de 0,75 mg/kg al día. Por ejemplo, en el caso de un niño que pese 10 kg, la dosis es de 2,5 mg por ingesta, la cual se puede administrar hasta tres veces al día sin exceder una cantidad total de 7,5 mg/día.

Domperidona suspensión oral se debe tomar antes de las comidas/alimentos. Si se toma después, la absorción del fármaco se retrasa ligeramente.

Tableta

Dada la necesidad de una dosis exacta, las tabletas no son adecuadas para niños y adolescentes que pesen menos de 35 kg. En estos pacientes se recomienda el uso de la suspensión oral.

Insuficiencia hepática

Domperidona está contraindicado en insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 3.3). Sin embargo, no es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia hepática leve (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Como la semivida de eliminación de domperidona se prolonga en la insuficiencia renal grave, en la administración repetida, se debe reducir la frecuencia de la administración de Domperidona a una a dos veces al día en función de la gravedad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Domperidona está contraindicado en las siguientes situaciones:

- hipersensibilidad conocida a domperidona o a cualquiera de los excipientes
- en pacientes con tumor hipofisario secretor de prolactina (prolactinoma)
- cuando la estimulación de la motilidad gástrica pudiera ser peligrosa, por ejemplo, en pacientes con hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación
- en pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada (ver sección 4.2)
- en pacientes con prolongación existente conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en particular del QTc, pacientes con alteraciones electrolíticas significativas o cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 3.4)
- administrarla con fármacos que prolongan el intervalo QT, a excepción de la apomorfina (véase la sección 3.4 y 3.5)
- Administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación del QT) (ver sección 3.5).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

La semivida de eliminación de domperidona se prolonga en la insuficiencia renal grave. En caso de administración repetida, se debe reducir la frecuencia de administración de domperidona a una o dos veces al día, en función de la gravedad de la insuficiencia. También puede ser necesario reducir la dosis.

Efectos cardiovasculares

Domperidona se ha asociado a una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia postcomercialización, se han observado muy rara vez prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular en *Torsades de pointes* en pacientes tratados con domperidona. Estas notificaciones incluían pacientes con factores de riesgo de confusión, alteraciones electrolíticas y tratamiento concomitante, que podrían haber sido factores predisponentes (ver sección 3.8).

Estudios epidemiológicos han demostrado que domperidona se ha asociado a un incremento del riesgo de arritmias ventriculares graves o de muerte súbita cardíaca (ver sección 3.8). Se ha observado un mayor riesgo en pacientes mayores de 60 años, pacientes que toman dosis diarias superiores a 30 mg y pacientes que usan de forma concomitante fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores de la CYP3A4.

Domperidona se debe utilizar en la dosis eficaz más baja en adultos y niños.

Domperidona está contraindicada en pacientes con prolongación existente conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en particular el QTc, pacientes con trastornos electrolíticos importantes (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) o bradicardia, o pacientes con cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva, por el mayor riesgo de arritmia ventricular (ver sección 3.3). Se sabe que los trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) o la bradicardia aumentan el riesgo de padecer arritmias.

Se debe interrumpir el tratamiento con domperidona si aparecen signos o síntomas asociados a arritmia cardíaca, y los pacientes deben consultarlo con su médico.

Se debe recomendar a los pacientes que notifiquen lo antes posible cualquier síntoma cardíaco.

Uso con apomorfina:

La administración de domperidona está contraindicada con fármacos que prolongan el intervalo QT, incluido la apomorfina, salvo que el beneficio de esta administración conjunta sea mayor a los riesgos y se tomen estrictamente las precauciones recomendadas para la administración conjunta que se especifican en la Ficha Técnica de la apomorfina. Para más información, consultar la Ficha Técnica de apomorfina.

Población pediátrica

Aunque los efectos secundarios neurológicos son raros (ver sección 3.8), el riesgo de efectos secundarios neurológicos es mayor en niños pequeños ya que las funciones metabólicas y la barrera hematoencefálica no están totalmente desarrolladas en los primeros meses de vida. Por lo tanto, se recomienda que la dosis sea determinada con exactitud y vigilada estrictamente en recién nacidos, lactantes y niños (ver sección 3.2).

La sobredosificación puede causar trastornos extrapiramidales en niños, aunque se deberán tener en cuenta otras causas.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Cuando se usan de manera concomitante antiácidos o medicamentos antisecretorios, no se deben tomar simultáneamente con las formulaciones orales de Domperidona (domperidona base), es decir, se deben tomar después de las comidas y no antes de las comidas.

Administración conjunta con levodopa

Aunque el ajuste de la dosis de levodopa no se considere necesario, se ha observado un aumento (máximo del 30%-40%) de su concentración plasmática cuando se tomaba concomitantemente domperidona con levodopa.

La principal vía metabólica de domperidona es a través del CYP3A4. Datos obtenidos *in vitro* sugieren que el uso concomitante con fármacos que inhiben significativamente este enzima puede dar lugar a un aumento de los niveles en plasma de domperidona.

Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT debido a las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas.

El uso concomitante de las siguientes sustancias está contraindicado.

Fármacos que prolongan el intervalo QTc (riesgo de taquicardia ventricular en *Torsades de Pointes*)

- antiarrítmicos de clase IA (p. ej., disopiramida, hidroquinidina, quinidina)
- antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol)

- ciertos antipsicóticos (p. ej., haloperidol, pimozida, sertindol)
- ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram)
- ciertos antibióticos (p. ej., eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino, espiramicina)
- ciertos agentes antifúngicos (p. ej., fluconazol, pentamidina)
- ciertos agentes antipalúdicos (en particular halofantrina, lumefantrina)
- ciertos medicamentos gastrointestinales (p. ej., cisaprida, dolasetrón, prucaloprida)
- ciertos antihistamínicos (p. ej., mequitazina, mizolastina)
- ciertos medicamentos utilizados en el cáncer (p. ej., toremifeno, vandetanib, vincamina)
- otros medicamentos (p. ej., bepridil, difemanilo, metadona) (ver sección 4.3).
- Inhibidores potentes del CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación del intervalo QT), es decir:
 - Inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir, saquinavir, telaprevir)
 - Antifúngicos azólicos sistémicos (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol)
 - ciertos antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina y telitromicina) (ver sección 3.3).
- Apomorfina, salvo que el beneficio de la administración conjunta sea mayor a los riesgos, y se tomen estrictamente las precauciones recomendadas para la administración conjunta. Para más información, consultar la Ficha Técnica de apomorfina.

No se recomienda el uso concomitante de las siguientes sustancias

- Inhibidores moderados del CYP3A4, es decir, diltiazem, verapamilo y algunos macrólidos.

Se debe tener precaución con el uso concomitante de las siguientes sustancias

Se debe tener precaución con fármacos que inducen bradicardia e hipopotasemia, así como con los siguientes macrólidos que prolongan el intervalo QT: azitromicina y roxitromicina (claritromicina está contraindicada porque es un potente inhibidor del CYP3A4).

La lista de sustancias mencionadas arriba es representativa pero no completa.

3.6 ADMINISTRACION DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Existen datos post-comercialización limitados en mujeres embarazadas. Un estudio en ratas ha mostrado toxicidad reproductiva a una dosis alta, dosis tóxica materna. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo tanto, Domperidona debe ser únicamente utilizado durante el embarazo cuando los beneficios terapéuticos esperados lo justifiquen.

Lactancia

Domperidona se excreta por la leche humana y los lactantes reciben menos del 0,1% de la dosis materna ajustada por el peso. No se puede descartar la aparición de efectos adversos, en particular efectos cardíacos, tras la exposición a través de la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de utilizar domperidona tras considerar el beneficio de la

lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Se debe tener precaución si hay factores de riesgo de prolongación del QTc en lactantes.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Tras el uso de Domperidona, se ha observado mareo y somnolencia (ver sección 3.8). Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de no conducir o emplear maquinaria o participar en otras actividades que requieran agudeza mental y coordinación, hasta que se haya establecido cómo les afecta Domperidona.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de domperidona fue evaluada en estudios clínicos y en la experiencia postcomercialización. Se evaluó en 31 estudios doble ciego controlados por placebo, en 1.275 pacientes con dispepsia, enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), síndrome de Intestino Irritable (SII), náuseas y vómitos u otras dolencias relacionadas. Todos los pacientes tenían al menos 15 años y recibieron al menos una dosis de Domperidona. La mediana de la dosis total diaria fue 30 mg (intervalo 10 a 80 mg), y la mediana de duración de la exposición fue 28 días (intervalo 1 a 28 días). Se excluyeron los estudios en gastroparesis diabético o síntomas secundarios a la quimioterapia o parkinsonismo.

Las reacciones adversas están clasificadas por frecuencias, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones Adversas Frecuencia		
	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica (incluido shock anafiláctico)
Trastornos psiquiátricos		Pérdida de libido Ansiedad Agitación Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Somnolencia Cefalea Trastorno extrapiramidal	Convulsión Síndrome de piernas inquietas*
Trastornos oculares			Crisis oclógira
Trastornos cardiacos			Arritmias ventriculares Prolongación del QTc Taquicardia ventricular en <i>Torsade de Pointes</i> Muerte súbita cardíaca (ver sección 3.4)

Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito Urticaria	Angioedema
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Galactorrea Dolor de la mama Mastalgia	Ginecomastia Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia	
Exploraciones complementarias			Prueba de función hepática anormal Prolactina plasmática aumentada

Comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no se encuentre descrita en este inserto.

- Exacerbación del síndrome de piernas inquietas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

En 45 estudios clínicos donde domperidona se usó a dosis mayores, durante periodos más largos de tiempo y para indicaciones adicionales incluyendo gastroparesis diabética, la frecuencia de reacciones adversas (aparte de la boca seca) se consideró más alta. Esto fue particularmente evidente para acontecimientos farmacológicamente fiables relacionados con aumento de prolactina. Además de las reacciones listadas arriba, también fueron notificadas inquietud, supuración de la mama, aumento del tamaño de mama, hinchazón de mama, depresión, hipersensibilidad, trastorno de la lactancia y menstruación irregular.

Los trastornos extrapiramidales ocurren fundamentalmente en neonatos y lactantes. También se han notificado principalmente otros efectos relacionados con el sistema nervioso central de convulsión y agitación en lactantes y niños.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas

Ha sido notificada principalmente sobredosis en lactantes y niños. Los síntomas de sobredosificación pueden incluir, agitación, alteración de la consciencia, convulsión, desorientación, somnolencia y reacciones extrapiramidales.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para domperidona. En caso de sobredosis, se debe administrar inmediatamente el tratamiento sintomático estándar. Se debe

monitorizar el ECG, por la posibilidad de prolongación del intervalo QTc. Se recomienda lavado gástrico así como la administración de carbón activado. Se recomienda la supervisión médica cuidadosa y terapia de soporte para controlar los síntomas extrapiramidales pueden ser de utilidad los fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Propulsivos, código ATC: A03F A03

La domperidona es un antagonista dopaminérgico con propiedades antieméticas.

Domperidona no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Entre sus usuarios, especialmente adultos, son muy infrecuentes los síntomas extrapiramidales, sin embargo, la domperidona estimula la secreción de prolactina en la hipófisis. Sus efectos antieméticos se deben a una combinación de acción periférica (gastrocinética) y antagonismo de los receptores de la dopamina en la zona de emisión de los quimiorreceptores, que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica en el área postrema. Estudios en animales, junto con las bajas concentraciones constatadas en el cerebro, indican un efecto predominantemente periférico de la domperidona sobre los receptores dopaminérgicos.

Estudios en humanos han demostrado que la domperidona oral incrementa la presión del esfínter esofágico inferior, mejora la motilidad antroduodenal y acelera el vaciamiento gástrico. No tiene efectos sobre la secreción gástrica.

De acuerdo con las guías E14 de la ICH, se realizó un estudio exhaustivo del intervalo QT. Este estudio incluyó un placebo, un fármaco comparador activo y un control positivo y se llevó a cabo en individuos sanos con hasta 80 mg/día de domperidona, (10 ó 20 mg administrados 4 veces al día). Se observó una diferencia máxima de 3,4 ms en el QTc entre domperidona y placebo en las medias de mínimos cuadrados de la variación con respecto al valor basal con 20 mg de domperidona administrados 4 veces al día el Día 4. El IC del 90% bilateral (1,0 a 5,9 ms) no excedió a 10 ms. En este estudio no se observaron efectos clínicamente relevantes en el QTc cuando domperidona se administró en una dosis de hasta 80 mg/día (es decir, más de dos veces la dosis máxima recomendada).

Sin embargo, dos estudios previos de interacciones farmacológicas revelaron ciertos indicios de prolongación del QTc cuando domperidona se administró en monoterapia (10 mg administrado 4 veces al día). La diferencia media correspondiente al tiempo máximo en el QTcF entre domperidona y placebo fue de 5,4 ms (IC del 95%: -1,7 a 12,4) y 7,5 ms (IC del 95%: 0,6 a 14,4), respectivamente.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Domperidona se absorbe rápidamente tras la administración oral y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 1 hora después de la administración. Los valores de C_{max} y AUC de domperidona aumentaron proporcionalmente a la dosis en el intervalo de dosis de 10 mg a 20 mg. Se observó una acumulación de 2 a 3 veces del AUC de domperidona con la administración repetida de cuatro veces al día (cada 5 horas) durante 4 días.

Aunque la biodisponibilidad de domperidona aumenta en las personas sanas cuando se toma después de una comida, los pacientes con molestias gastrointestinales deben tomar domperidona 15-30 minutos antes de comer. La disminución de la acidez gástrica altera la absorción de domperidona. La biodisponibilidad oral disminuye con la administración concomitante previa de cimetidina y bicarbonato sódico.

En base a la $C_{\text{máx}}$ obtenida a partir de la administración múltiple dos veces al día de dosis de supositorio de 60 mg, se espera que un supositorio de 30 mg administrado dos veces al día proporcione una concentración plasmática máxima similar a aquella obtenida al administrar una dosis oral de 10 mg cuatro veces al día.

Distribución

La domperidona se une a proteínas plasmáticas en un 91-93%. Estudios de distribución en animales con el fármaco marcado isotópicamente han mostrado una amplia distribución tisular, pero una baja concentración cerebral. En ratas, atraviesa la placenta en pequeñas cantidades.

Metabolismo o Biotransformación

La domperidona sufre un rápido y amplio metabolismo hepático por hidroxilación y N-dealquilación. Ensayos *in vitro* con inhibidores diagnósticos han revelado que CYP3A4 es la forma principal del citocromo P-450 implicada en la N-dealquilación de la domperidona, mientras que CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1 intervienen en la hidroxilación aromática de la domperidona.

Eliminación

La eliminación urinaria y fecal representa el 31 y 66% de la dosis oral, respectivamente. La proporción del fármaco que se elimina inalterada es pequeña (10 % de la excreción fecal y aproximadamente 1% de la excreción urinaria). La semivida plasmática tras una sola dosis oral es de 7-9 horas en sujetos sanos, pero está aumentada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Pugh de 7 a 9, puntuación B de Child-Pugh), el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de domperidona son 2,9 y 1,5 veces mayores, respectivamente, que en personas sanas. La fracción libre aumenta un 25 %, y la semivida de eliminación terminal se prolonga de 15 a 23 horas. Los pacientes con insuficiencia hepática leve tienen una exposición sistémica ligeramente menor que las personas sanas en base a la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, pero no varían ni la unión a proteínas ni la semivida terminal. No se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave. Domperidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 3.3).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) la semivida de eliminación de domperidona aumentó de 7,4 a 20,8 horas, pero las concentraciones plasmáticas del fármaco fueron menores que en voluntarios sanos. Como se elimina muy poco fármaco inalterado (alrededor del 1%) a través de los riñones, es improbable que se necesite ajustar la dosis de una administración única en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en caso de administración repetida, se debe reducir la frecuencia de la administración a una o dos veces al día en función de la gravedad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.

Población pediátrica

En la población pediátrica no hay datos farmacocinéticos disponibles.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Estudios electrofisiológicos *in vitro* e *in vivo* indican un riesgo global moderado de prolongación del intervalo QTc por domperidona en seres humanos. En experimentos *in vitro* con células aisladas transfectadas con hERG y en miocitos aislados de cobaya, las proporciones de la exposición variaron entre 26 y 47 veces, basándose en valores de CI50 que inhiben corrientes a través de canales de iones de IKr, en comparación con las concentraciones plasmáticas libres en humanos tras la administración de la dosis diaria máxima de 10 mg administrado 3 veces al día. Los márgenes de seguridad para la prolongación de la duración del potencial de acción en experimentos *in vitro* con tejidos cardíacos aislados superaron en 45 veces las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis diaria máxima (10 mg administrados 3 veces al día). Los márgenes de seguridad en modelos proarrítmicos *in vitro* (corazón perfundido de Langendorff aislado) superaron en 9 a 45 veces las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis diaria máxima (10 mg administrados 3 veces al día). En modelos *in vivo*, los niveles sin efecto para la prolongación del QTc en perros y la inducción de arritmias en un modelo de conejo sensibilizado para taquicardia ventricular en *Torsade de Pointes* superaron en más de 22 veces y 435 veces, respectivamente, las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis máxima diaria (10 mg administrados 3 veces al día). En el modelo de cobaya anestesiado tras perfusiones intravenosas lentas, no hubo efectos en el QTc con concentraciones plasmáticas totales de 45,4 ng/ml, que son 3 veces superiores a las concentraciones plasmáticas totales en seres humanos con una dosis diaria máxima (10 mg administrados 3 veces al día). No está clara la importancia de este último estudio para los seres humanos tras la exposición a domperidona administrada por vía oral.

Si existe inhibición del metabolismo a través del CYP3A4, las concentraciones plasmáticas libres de domperidona pueden aumentar hasta 3 veces.

Con una dosis alta tóxica para las madres (más de 40 veces la dosis humana recomendada) se observaron efectos teratogénicos en ratas. No se observó teratogenicidad en ratones ni en conejos.

5. DATOS FARMACEUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido Esteárico
 Dióxido de Silicio Coloidal
 Talco
 Almidón Glicolato Sódico
 Lauril sulfato de sodio
 Almidón Pregelatinizado
 Celulosa Microcristalina

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

5.3 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN.

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6. REFERENCIA

AEMPS - España
10/2017
Laboratorios Dr. Esteve, S.A.

7. REVISIÓN LOCAL

Versión 1
Enero /2018