

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL.

CORDAPTIVE®

(Niacina de LP/ Laropirant, 1000 / 20 mg, comprimidos)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
26 AGO 2009	
Nº Ref..	4028709
Nº Registro:	7-17329/09
Firma Profesional:	[Firma]

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cordaptive® 1.000 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1.000 mg de niacina (ácido nicotínico) y 20 mg de laropirant.

Excipiente

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 128,4 mg de lactosa hidratada.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.
Comprimido con forma ovalada de color blanco a blanquecino y con la inscripción "552" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cordaptive® está indicado para el tratamiento de la dislipidemia, especialmente en los pacientes con dislipidemia combinada mixta (caracterizada por concentraciones elevadas de colesterol LDL y de triglicéridos y por concentraciones bajas de colesterol HDL) y en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar o no familiar).

Cordaptive® debe usarse en los pacientes en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) cuando el efecto hipocolesteromiante conseguido con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en monoterapia es insuficiente. Sólo puede usarse en monoterapia en pacientes en los que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa no son tolerados o se consideran inapropiados. Durante el tratamiento con Cordaptive® debe seguirse una dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p.ej., ejercicio, reducción de peso).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial es de un comprimido de liberación prolongada (1.000 mg de niacina y 20 mg de laropirant) una vez al día. Después de cuatro semanas, se recomienda que los pacientes empiecen a tomar la dosis de mantenimiento de 2.000 mg/40 mg en forma de dos comprimidos (1.000 mg/20 mg cada uno) una vez al día. No se han estudiado dosis diarias superiores a 2.000 mg/40 mg, por lo que no se recomiendan.

Si se deja de tomar Cordaptive® durante menos de 7 días consecutivos, los pacientes pueden reanudar

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

el tratamiento con la última dosis administrada. Si se deja de tomar Cordaptive® durante 7 o más días consecutivos, el tratamiento debe reanudarse a la dosis de 1.000 mg/20 mg durante 1 semana antes de pasar a la dosis de mantenimiento de 2.000 mg/40 mg.

Los pacientes que estén cambiando de 2.000 mg o más de niacina de liberación prolongada a Cordaptive®, pueden iniciar el tratamiento con Cordaptive® en la dosis de 2.000 mg/40 mg. Los pacientes que estén tomando un medicamento de liberación prolongada que contenga menos de 2.000 mg de niacina y cambien a Cordaptive®, deben iniciar el tratamiento en la dosis inicial de 1.000 mg/20 mg y después de cuatro semanas pasar a recibir la dosis de mantenimiento de 2.000 mg/40 mg. Los pacientes que estén tomando un medicamento de liberación inmediata con niacina y cambien a Cordaptive®, deben iniciar el tratamiento en la dosis de 1.000 mg/20 mg y después de cuatro semanas pasar a recibir la dosis de mantenimiento de 2.000 mg/40 mg.

Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros, junto con alimentos, por la noche o a la hora de acostarse. Para mantener las propiedades de liberación prolongada, no hay que partir, romper, machacar o masticar el comprimido antes de ingerirlo. Para reducir la posibilidad de presentar rubefacción, no deben tomarse bebidas alcohólicas ni bebidas calientes cuando se ingiera el medicamento.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

No se han determinado la seguridad y la eficacia de Cordaptive® en los pacientes pediátricos. Por lo tanto, el tratamiento no está recomendado para este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

No se ha estudiado el uso de Cordaptive® en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Al igual que otros medicamentos que contienen niacina, Cordaptive® está contraindicado en los pacientes con disfunción hepática importante o inexplicable. Debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal, porque la niacina y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2.).

Tratamiento concomitante

El ácido acetilsalicílico no produce una reducción adicional de la rubefacción aparte de la conseguida con Cordaptive®. Por lo tanto, el tratamiento con ácido acetilsalicílico para aliviar los síntomas de la rubefacción no es necesario (ver sección 5.1).

Puesto que la administración concomitante con secuestradores de los ácidos biliares puede reducir la biodisponibilidad de medicamentos que contienen ácidos como la niacina, se recomienda que Cordaptive® se administre > 1 hora antes o > 4 horas después de la administración de un secuestrador de los ácidos biliares (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Disfunción hepática importante o inexplicable.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

- Úlcera péptica activa.
- Sangrado arterial.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando Cordaptive® se administre junto con una estatina, consulte la ficha técnica de dicho medicamento.

Efectos hepáticos

No se ha estudiado el cambio de niacina de liberación inmediata (cristalino) a Cordaptive®. Sin embargo, se han notificado casos de toxicidad hepática grave, como necrosis hepática fulminante, en pacientes que pasaron de tomar productos de niacina de liberación inmediata a tomar productos de niacina de acción prolongada en dosis equivalentes. Por tanto, en los pacientes que cambien de niacina de liberación inmediata a Cordaptive®, la dosis inicial de Cordaptive® debe ser la de 1.000 mg/20 mg.

Cordaptive® debe usarse con precaución en los pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol y en los que tienen antecedentes de enfermedad hepática.

Al igual que otros tratamientos hipolipemiantes, los medicamentos con niacina se han asociado a resultados anormales de las pruebas de función hepática (ver sección 4.8). Los aumentos de las transaminasas fueron reversibles después de suspender el tratamiento.

Se recomienda hacer pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento, cada 6 a 12 semanas durante el primer año de tratamiento y periódicamente (p.ej., dos veces al año) de aquí en adelante. Los pacientes que presentan un aumento en las concentraciones de transaminasas se deben monitorear hasta que las anomalías se resuelvan. Si persiste un aumento en las concentración de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) de $\geq 3 \times$ LSN, se recomienda reducir la dosis o suspender el tratamiento con Cordaptive®.

Efecto sobre el músculo esquelético

Casos poco frecuentes de rabdomiólisis se han asociado a la administración concomitante de niacina en dosis que afectan los lípidos (≥ 1.000 mg/día) e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) (ver sección 4.8).

Los médicos que se planteen prescribir un tratamiento combinado con estatinas y Cordaptive® deben sopesar detenidamente los potenciales riesgos y beneficios y deben vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor muscular, sensibilidad muscular o debilidad muscular, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y cuando se aumenta la dosis de cualquiera de los medicamentos. En dichas situaciones se debe considerar hacer análisis periódicos de la creatinina cinasa sérica (CK), pero no hay ninguna garantía de que dicho control evite la aparición de miopatía grave.

Se debe actuar con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis.

- Edad > 70 años
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo no controlado

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Historia previa de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso de alcohol

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres mientras un paciente está recibiendo Cordaptive® con una estatina, deberán medirse sus concentraciones de CK. Si, en ausencia de un ejercicio extenuante, se encuentra que dichos niveles están significativamente elevados (> 5 x LSN), deberá detenerse el tratamiento.

Disfunción renal

Dado que la niacina y sus metabolitos se excretan por los riñones, Cordaptive® debe usarse con precaución en los pacientes con disfunción renal.

Efecto sobre la glucosa

Los medicamentos con niacina se han asociado a aumentos de las concentraciones sanguíneas de glucosa en ayunas (ver sección 4.8). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes diabéticos o potencialmente diabéticos. Puede que sea necesario modificar la dieta y/o el tratamiento hipoglucemiante.

Síndrome coronario agudo

Al igual que otros medicamentos con niacina, hay que tener precaución cuando Cordaptive® se use en pacientes con angina inestable o que estén en la fase aguda de un infarto al miocardio (IM), especialmente si dichos pacientes están además recibiendo medicamentos vasoactivos como nitratos, bloqueadores de los canales de calcio o agentes bloqueadores adrenérgicos.

Efectos hematológicos

Al igual que otros medicamentos con niacina, Cordaptive® (2.000 mg/40 mg) se asoció a pequeñas reducciones del recuento de plaquetas (ver sección 4.8). Por tanto, los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía deben ser cuidadosamente evaluados.

Efecto sobre el ácido úrico

Al igual que otros medicamentos con niacina, Cordaptive® (2.000 mg/40 mg) se asoció a pequeños aumentos de las concentraciones de ácido úrico (ver sección 4.8). Por tanto, Cordaptive® debe usarse con precaución en los pacientes con gota o con predisposición a tener gota.

Hipofosfatemia

Al igual que otros medicamentos con niacina, Cordaptive® se asoció a pequeños descensos de las concentraciones de fósforo. Por tanto, hay que vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo de hipofosfatemia.

Otras situaciones

Al igual que otros medicamentos con niacina, de debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de ictericia, trastornos hepato biliares o úlcera péptica (ver secciones 4.2 y 4.3).

Excipiente

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

Cordaptive® contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso simultáneo de bebidas alcohólicas o bebidas calientes puede potenciar los efectos de la rubefacción y por tanto deben evitarse cercano al momento de la ingestión de Cordaptive®.

Niacina

Efectos de niacina sobre otros medicamentos

Terapia antihipertensiva: La niacina puede potenciar los efectos de los agentes bloqueadores ganglionares y de medicamentos vasoactivos como nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos, y producir hipotensión postural.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Cuando simvastatina se combinó con niacina se observó un aumento moderado de la AUC y de la C_{máx} de la forma ácida de simvastatina (la forma activa de la simvastatina), que puede que no tenga relevancia clínica. La interacción farmacocinética de Cordaptive® con estatinas se ha estudiado sólo con simvastatina (ver sección 4.4).

Efectos de otros medicamentos sobre la niacina.

Secuestradores de los ácidos biliares: Como la administración concomitante de secuestradores de los ácidos biliares puede reducir la biodisponibilidad de los medicamentos ácidos como la niacina, se recomienda que Cordaptive® se administre > 1 hora antes o > 4 horas después de la administración de un secuestrador de los ácidos biliares.

Suplementos que contienen niacina: No se ha estudiado la administración concomitante de Cordaptive® y vitaminas u otros suplementos nutricionales que contengan (≥ 50 mg/día) de niacina (o de nicotinamida). Los médicos deben tener en cuenta la ingesta de niacina procedente de vitaminas y suplementos nutricionales a la hora de prescribir Cordaptive®.

Interacciones entre el medicamento y pruebas de laboratorio: La niacina puede producir reacciones falsas positivas en los análisis de glucosa en la orina cuando se utiliza una solución de sulfato de cobre (reactivo de Benedict).

Laropirant

Efectos de laropirant sobre otros medicamentos

Midazolam: La administración de dosis múltiples de 40 mg de laropirant no afectó la farmacocinética de midazolam, que es un sustrato sensible de la CYP3A4. Por tanto, laropirant no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4. Sin embargo, la concentración plasmática de 1'-hidroximidazolam, un metabolito de midazolam, se aumentó aproximadamente al doble con la administración de dosis múltiples de laropirant. Como 1'-hidroximidazolam es un metabolito activo, el efecto sedante de midazolam podría aumentar y se debe tener precaución cuando laropirant se administre conjuntamente con midazolam.

Otros medicamentos: La administración concomitante de laropirant 40 mg con midazolam

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropiprant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

incrementó el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{máx}$ de 1'-hidroximidazolam, un metabolito de midazolam, en un 98 % y un 59 %, respectivamente. 1'-hidroximidazolam es metabolizado predominantemente por las uridina difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT) 2B4 y 2B7. Los resultados de ensayos clínicos y de estudios in vitro respaldan la conclusión de que laropiprant es un inhibidor de leve a moderado de la UGT2B4 y la UGT2B7. Se sabe de muy pocos medicamentos que son predominantemente metabolizados por la UGT2B4 o la UGT2B7. Se debe tener precaución cuando Cordaptive® se administre conjuntamente con medicamentos predominantemente metabolizados por la UGT2B4 o la UGT2B7, como zidovudina.

En estudios de interacción, laropiprant no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: simvastatina, warfarina, anticonceptivos orales, rosiglitazona y digoxina. Basados en estos datos, no se espera que laropiprant interaccione con sustratos de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 3A4, 2C9 y 2C8 del CYP ni con sustratos de la glucoproteína P humana (P-gp). En estudios in vitro, laropiprant no inhibió las reacciones mediadas por la CYP1A2, la CYP2B6, la CYP2C19, la CYP2D6 o la CYP2E1.

Clopidogrel: En un ensayo clínico, no se observó un efecto significativo de laropiprant sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el adenosin difosfato (ADP) causada por clopidogrel, pero hubo un aumento moderado en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno causada por clopidogrel. La importancia clínica de estas observaciones se desconoce.

Ácido acetilsalicílico: En un ensayo clínico, la administración concomitante de laropiprant y ácido acetilsalicílico no tuvo un efecto sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno ni sobre el tiempo de sangrado en comparación con el tratamiento con ácido acetilsalicílico solo (ver sección 5.1).

Efectos de otros medicamentos sobre laropiprant

Inhibidores de la CYP3A4: Claritromicina (un inhibidor potente de la CYP3A4 y de la P-gp) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de laropiprant. Laropiprant no es un sustrato de la P-gp humana, por lo que tampoco cabe esperar que otros inhibidores de la CYP3A4 o de la P-gp tengan un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de laropiprant.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Cordaptive®

No existen datos sobre la utilización concomitante de niacina y laropiprant en mujeres embarazadas. La combinación no se ha ensayado en estudios de toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Por tanto, Cordaptive® no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Niacina

No hay información suficiente sobre la utilización de niacina a dosis altas en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Laropiprant

No hay información sobre la utilización de laropiprant en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva con dosis altas de laropiprant (ver sección 5.3).

Lactancia

Cordaptive®

No se ha realizado estudios con Cordaptive® en animales en período de lactancia. La decisión de continuar o interrumpir el periodo de lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Cordaptive® para la mujer.

En uso de licencia y marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station,
New Jersey, 08889 E.U.A. Todos los derechos reservados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropiprant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

Niacina

La niacina se excreta por la leche materna humana.

Laropiprant

Se desconoce si laropiprant se excreta por la leche materna humana. Estudios en animales han mostrado que laropiprant se excreta por la leche.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe tener en cuenta a la hora de conducir vehículos u operar máquinas que se han reportado mareos (ver sección 4.8).

4.8 Efectos adversos

En los ensayos clínicos, más de 2.500 pacientes recibieron Cordaptive® solo o en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Las reacciones adversas fueron habitualmente leves y pasajeras.

Rubefacción

La rubefacción es la reacción adversa más frecuente de Cordaptive®. La rubefacción se observa sobre todo en la cabeza, el cuello y la parte superior del torso. En un análisis conjunto de cuatro ensayos clínicos controlados con fármaco o con placebo (N = 2.548), se reportó como reacciones adversas rubefacción, considerados por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionados con el tratamiento en el 12,3 % de los pacientes que recibieron Cordaptive®. En estos ensayos, el porcentaje de pacientes que discontinuaron debido a síntomas relacionados con la rubefacción (enrojecimiento, calor, prurito y hormigueo) tomando Cordaptive®, niacina (formulaciones de liberación prolongada agrupadas) o en conjunto placebo/simvastatina fueron el 7,2 %, 16,6 % y 0,4 % respectivamente. Las discontinuaciones debido a otras reacciones adversas específicas entre los pacientes que recibieron Cordaptive® fueron infrecuentes (< 1 %).

Reacciones adversas globales con Cordaptive®

Además de la rubefacción, a continuación se enumeran las reacciones adversas clínicas reportadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con Cordaptive® en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Cordaptive® solo (n = 947) o en combinación con una estatina (n = 1.601) y las reacciones adversas clínicamente significativas (< 1 %) que se produjeron por hasta un año.

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100), Raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CORDAPTIVE®
 (niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
 Tracer Number: CVT-CHL-20090292

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Investigaciones	elevaciones de la ALT y/o la AST (consecutivas, ≥ 3 X LSN), glucosa en ayunas, ácido úrico (ver más adelante)	Frecuente
	elevaciones de la CK (≥ 10 X LSN), bilirrubina total, reducciones del fósforo y recuentos de plaquetas (ver más adelante)	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	mareo, dolor de cabeza, parestesia	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	diarrea, dispepsia, náusea, vómitos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	eritema, prurito, sarpullido en la piel, urticaria	Frecuente
Trastornos vasculares	rubefacción	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	sensación de calor	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	reacción de hipersensibilidad (ver más adelante)	Poco frecuente

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha reportado una reacción de hipersensibilidad aparente (en < 1 % de los pacientes). Se caracteriza por diversos síntomas que pueden incluir: angioedema, prurito, eritema, parestesia, pérdida de la conciencia, vómitos, urticaria, rubefacción, disnea, náuseas, incontinencia urinaria y fecal, sudor frío, temblores, escalofríos, aumento de la presión arterial, hinchazón de los labios, sensación de quemazón, erupción farmacológica, artralgia, hinchazón de las piernas y taquicardia.

Investigaciones

Se han reportado infrecuentemente aumentos marcados y persistentes de las transaminasas séricas (ver sección 4.4). En los estudios clínicos controlados, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes en las transaminasas séricas (valores de ALT y/o de AST ≥ 3 X LSN en análisis consecutivos) fue del 1,0 % en los pacientes tratados con Cordaptive® con o sin una estatina. Estos aumentos fueron generalmente asintomáticos y volvieron a los valores basales tanto después de la suspensión del tratamiento como continuando el tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**
 Página 4 de 16

En uso de licencia y marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, 08889 E.U.A. Todos los derechos reservados.

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

Se observaron aumentos clínicamente relevantes de la CK (valores $\geq 10 \times$ LSN) en el 0,3 % de los pacientes tratados con Cordaptive® con o sin una estatina (ver sección 4.4).

Otros valores anormales de laboratorio reportados fueron aumentos en la LDH, la glucosa en ayunas, el ácido úrico, la bilirrubina total, y la amilasa, y reducciones del fósforo y de los recuentos de plaquetas (ver sección 4.4).

Al igual que con otros medicamentos con niacina, en ensayos clínicos controlados con Cordaptive® (2.000 mg/40 mg) se reportaron elevaciones de la glucosa en ayunas (un aumento medio de aproximadamente 4 mg/dL) y del ácido úrico (cambio medio a partir de la línea base de +14,7 %) y reducciones de los recuentos de plaquetas (cambio medio a partir de la línea base de -14,0 %) (ver sección 4.4). En los pacientes diabéticos se observó un aumento medio de la HbA1c del 0,2 % (en los casos en que estaba permitido modificar el tratamiento hipoglicemiante).

Reacciones adversas relacionadas con niacina.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con niacina se han observado en estudios clínicos o en la experiencia post-comercialización con otros medicamentos con niacina con una frecuencia desconocida o en ensayos clínicos con Cordaptive® (o el componente niacina de Cordaptive®) en < 1 % de los pacientes tratados:

Trastornos cardíacos: Fibrilación auricular y otras arritmias cardíacas, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos del sistema nervioso: Migraña, síncope.

Trastornos oculares: Edema macular cistoide, ambliopía tóxica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea.

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, edema bucal, eructos, úlcera péptica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acantosis nigricans, piel seca, hiperpigmentación, rash cutáneo macular, sudoración (nocturna o sudor frío), rash cutáneo vesicular.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Debilidad muscular, mialgia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Alteración de la tolerancia a la glucosa, gota.

Infecciones e infestaciones: Rinitis.

Trastornos vasculares: Hipotensión, hipotensión ortostática.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, escalofríos, edema facial, edema generalizado, dolor, edema periférico.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema, hipersensibilidad tipo I.

Trastornos hepatobiliares: Ictericia.

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, insomnio.

4.9 Sobredosis

Cordaptive®

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas usuales de soporte y tratar los síntomas. Se han notificado casos de sobredosis; la dosis máxima de Cordaptive® tomada fue de 5.000 mg/100 mg. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los sujetos que recibieron estas dosis altas fueron las esperadas para una dosis alta de niacina e incluían: rubefacción, dolor de cabeza, prurito, náusea, mareo, vómitos, diarrea, dolor o malestar epigástrico y abdominal y dolor de espalda. Las anomalías de laboratorio fueron aumentos de la amilasa y la lipasa, disminución del hematocrito y sangre oculta en las heces.

Niacina

En caso de una sobredosis de niacina se debe emplear medidas de soporte.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Laropirant

En los ensayos clínicos controlados realizados en sujetos sanos, fueron generalmente bien toleradas dosis únicas de hasta 900 mg y dosis múltiples de hasta 450 mg de laropirant administradas una vez al día durante 10 días. No existe experiencia con dosis de más de 900 mg de laropirant en los seres humanos. Se observó prolongación de la agregación plaquetaria inducida por colágeno en sujetos que recibieron dosis múltiples de 300 mg o superiores (ver sección 5.1).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: niacina y derivados, código ATC: C10AD52.

Cordaptive® contiene niacina, la cual en dosis terapéuticas es un agente modificador de lípidos, y laropirant, un potente antagonista selectivo de los receptores de prostaglandina D2 (PGD2) del subtipo 1 (DP1). La niacina reduce las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL), apolipoproteína B (apo B, la principal proteína LDL), triglicéridos (TG) y lipoproteína(a) (Lp(a), una partícula LDL modificada), e incrementa las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y apolipoproteína A-I (apo A-I, el principal componente proteínico del HDL). Laropirant suprime la rubefacción mediados por la PGD2 asociados a la administración de niacina. Laropirant no tiene efecto en las concentraciones de lípidos ni interfiere con los efectos de niacina sobre los lípidos.

Niacina

Mecanismo de acción

Los mecanismos por los cuales la niacina modifica el perfil lipídico en el plasma no se conocen completamente. La niacina inhibe la liberación de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo, lo que podría contribuir a reducir las concentraciones plasmáticas de C-LDL, CT, C-VLDL, apo B, TG y Lp(a), así como a incrementar el C-HDL y la apo A-I, todos los cuales se asocian a un menor riesgo cardiovascular. Otras explicaciones no relacionadas con la reducción de los AGL en el plasma como mecanismo principal de la modificación del perfil lipídico son la inhibición mediada por niacina de la novo lipogénesis o la esterificación de ácidos grasos a TG en el hígado.

Efectos farmacodinámicos

La niacina produce un cambio relativo en la distribución de las subclases de partículas LDL, de partículas LDL pequeñas y densas (las más aterogénicas) a partículas LDL de mayor tamaño. Además la niacina aumenta en mayor medida la subfracción HDL2 que la subfracción HDL3, de ese modo incrementa la razón HDL2:HDL3, lo cual esta asociado a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha planteado la hipótesis de que el HDL participa en el transporte del colesterol desde los tejidos al hígado, para suprimir la inflamación vascular asociada a la aterosclerosis, y que tiene efectos antioxidantes y antitrombóticos.

Al igual que la LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y enriquecidas en colesterol, como las VLDL, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y los residuos, también pueden promover la aterosclerosis. Concentraciones plasmáticas elevadas de TG se encuentran frecuentemente en una triada con concentraciones bajas de C-HDL y partículas de LDL pequeñas, así como en combinación con factores de riesgo metabólicos no lipídicos de cardiopatía coronaria (CC).

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

El tratamiento con niacina reduce el riesgo de muerte y de episodios cardiovasculares y retarda la progresión o promueve la regresión de las lesiones ateroscleróticas. El Coronary Drug Project, un estudio de cinco años de duración que se completó en 1975, demostró que la niacina tuvo un beneficio estadísticamente significativo, en la disminución de infartos al miocardio (IM) recurrentes no mortales en varones de 30 a 64 años de edad con antecedentes de IM. Aunque la mortalidad total fue similar en los dos grupos al cabo de cinco años, en el período de seguimiento acumulado de quince años hubo 11 % menos muertes en el grupo de niacina comparado con la cohorte de placebo.

Laropirant

Mecanismo de acción

La rubefacción inducida por la niacina esta mediada principalmente por la liberación de prostaglandina D2 (PGD2) en la piel. Estudios genéticos y farmacológicos realizados en modelos animales han aportado evidencia que la PGD2, actuando a través de los DP1, uno de los dos receptores de la PGD2, desempeña una función clave en la rubefacción inducida por la niacina. Laropirant es un antagonista potente y selectivo de los DP1. No se espera que laropirant inhiba la producción de prostaglandinas.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que laropirant es eficaz para reducir los síntomas de rubefacción inducida por la niacina. La reducción de los síntomas de la rubefacción (evaluados mediante cuestionarios para pacientes) se correlacionó con una reducción de la vasodilatación inducida por la niacina (evaluada mediante la determinación del flujo sanguíneo en la piel). En sujetos sanos que recibieron Cordaptive®, el tratamiento previo con ácido acetilsalicílico en dosis de 325 mg no tuvo efectos beneficiosos adicionales para reducir los síntomas de la rubefacción inducido por la niacina comparado con Cordaptive® solo (ver sección 4.8.)

Laropirant también tiene afinidad por los receptores de tromboxano A2 (TP) (aunque es sustancialmente menos potente en los TP que en los DP1). Los TP juegan un rol en la función plaquetaria; sin embargo, dosis terapéuticas de laropirant no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre el tiempo de sangrado ni sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno (ver sección 4.5.)

Ensayos clínicos

Efectos sobre los lípidos

Cordaptive® fue consistentemente eficaz en todas las subpoblaciones de pacientes especificadas definidas por raza, género, concentraciones basales de C-LDL, C-HDL y TG, edad, y situación de diabetes.

En comparación con placebo, los pacientes tomando Cordaptive® (2.000 mg/40 mg) con o sin una estatina tuvieron una disminución significativa en el C-LDL (-18,9 % versus -0,5 %), los TG (-21,7 % versus 3,6 %), la razón C-LDL:C-HDL (-28,9 % versus 2,3 %), el colesterol no HDL (-19,0 % versus 0,8 %), la apo B (-16,4 % versus 2,5 %), el CT (-9,2 % versus -0,6 %), la Lp(a) (-17,6 % versus 1,1 %) y el cociente CT:C-HDL (-21,2 % vs. 1,9 %), y también incrementó significativamente el C-HDL (18,8 % vs. -1,2 %) y la apo A-I (11,2 % vs 4,3 %) medido como cambio porcentual con respecto a los valores basales. En general, los efectos del tratamiento entre grupos, sobre todos los parámetros lipídicos fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes examinados. Los pacientes que recibieron Cordaptive®, niacina (formulación de liberación prolongada) o placebo estaban también tomando estatinas (29 % atorvastatina [5-80 mg], 54 % simvastatina [10-80 mg], 17 % otras estatinas [2,5-180 mg] [pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, lovastatina]), de los cuales el 9 % estaba además tomando ezetimiba (10 mg). El efecto sobre los lípidos fue similar tanto cuando Cordaptive® se administró en monoterapia como cuando se añadió al tratamiento en curso con una estatina con o sin ezetimiba.

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

Las respuestas ajustadas por placebo del C-LDL, el C-HDL y los TG parecieron mayores en las mujeres que en los hombres y resultaron mayores en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) que en los pacientes más jóvenes (< 65 años de edad).

En un estudio factorial, doble ciego, multicéntrico, de 12 semanas de duración, Cordaptive® 1.000 mg/20 mg co-administrado con simvastatina, cuando se comparó con simvastatina sola o con Cordaptive® 1.000 mg/20 mg solo, durante 4 semanas, redujo significativamente el C-LDL (-44,2 %, -37,4 %, -8,2 % respectivamente), los TG (-25,8 %, -15,7 %, -18,7 % respectivamente) y el CT (-27,9 %, 25,8 %, -4,9 % respectivamente) e incrementó significativamente el C-HDL (19,2 %, 4,2 %, 12,5 % respectivamente). Cordaptive® (2.000 mg/40 mg) coadministrado con simvastatina, cuando se comparó con simvastatina sola o Cordaptive® 2.000 mg/40 mg solo, durante 12 semanas, redujo significativamente el C-LDL (-47,9 %, -37,0 %, -17,0 % respectivamente), los TG (-33,3 %, -14,7 %, -21,6 % respectivamente), la apo B (-41,0 %, -28,8 %, -17,1 % respectivamente) y el CT (-29,6 %, -24,9 %, -9,1 % respectivamente), así como el cociente C-LDL : C-HDL (-57,1 %, -39,8 %, -31,2 % respectivamente), el C no HDL (-45,8 %, -33,4 %, -18,1 % respectivamente) y el cociente CT : C-HDL (-43,0 %, -28,0 %, -24,9 % respectivamente) e incrementó significativamente el C-HDL (27,5 %, 6,0 %, 23,4 % respectivamente). Un análisis posterior mostró que Cordaptive® 2.000 mg/40 mg coadministrado con simvastatina cuando se comparó con simvastatina sola, incrementó significativamente la apo A-I (8,6 %, 2,3 % respectivamente) y redujo significativamente la Lp(a) (-19,8 %, 0,0 % respectivamente). En este estudio no se incluyeron los datos de eficacia y seguridad de Cordaptive® en combinación con simvastatina en dosis > 40 mg.

Rubefacción

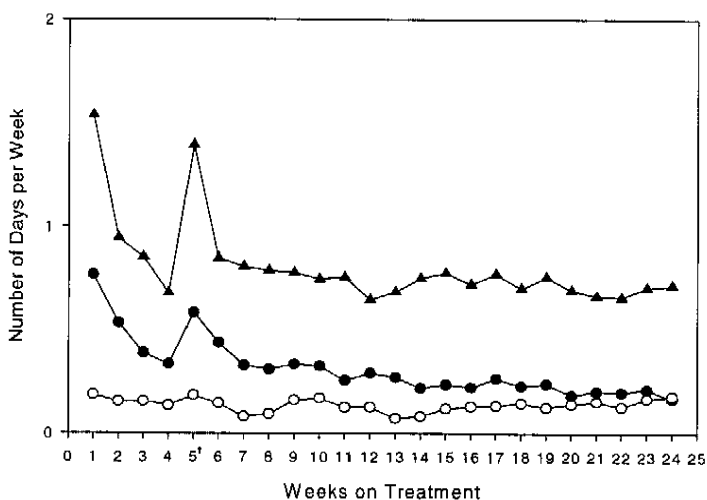
En dos ensayos clínicos extensos en los que se registraron los síntomas de sofocos reportados por los pacientes, los pacientes que recibieron Cordaptive® experimentaron menos rubefacción que los que tomaron niacina (formulaciones de liberación prolongada). En los pacientes que continuaron en el primer ensayo (24 semanas), la frecuencia de rubefacción de intensidad moderada o mayor en los pacientes tratados con Cordaptive® disminuyó y se acercó a la de los pacientes que recibieron placebo (ver la Figura 1), mientras que en los pacientes tratados con niacina (formulación de liberación prolongada) la frecuencia de rubefacción permaneció constante (después de la semana 6).

No se ha establecido la eficacia de laropirant sobre la rubefacción pasadas 24 semanas.

Figura 1. Número promedio de días por semana con síntomas de rubefacción de intensidad moderada o mayor* durante las semanas 1-24

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292



- Cordaptive® (1.000 mg/20 mg a 2.000 mg/40 mg en la semana 5)
- ▲ Niacina (liberación prolongada, 1.000 mg a 2.000 mg en la semana 5)
- ψ Placebo

* Incluye los pacientes con síntomas de sofocos moderados, intensos o extremos

† La dosis se aumentó en la semana 5

En el segundo estudio (16 semanas), en el que se permitió el uso de ácido acetilsalicílico, los pacientes que recibieron Cordaptive® presentaron significativamente menos días por semana con rubefacción de intensidad moderada o mayor comparado con los que recibieron niacina (formulación de liberación prolongada tomada en una titulación de 500 a 2.000 mg de múltiples pasos durante 12 semanas) ($p < 0,001$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Niacina

Tras la administración de 2.000 mg de niacina por vía oral en forma de dos comprimidos de liberación prolongada de niacina/laropirant junto con alimentos, la niacina se absorbió, con un tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{máx}) de 4 horas, un valor medio del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{0-última}) de aproximadamente 58,0 μM·h y un valor medio de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de aproximadamente 20,2 μM. La biodisponibilidad con o sin alimentos es de al menos el 72 %, basada en la cantidad de la dosis de niacina recuperada en la orina. La biodisponibilidad oral de niacina no se altera cuando se toma junto con una comida rica en grasas.

Laropirant

Tras la administración de una dosis de 40 mg de laropirant por vía oral en forma de dos comprimidos de liberación prolongada de niacina/laropirant junto con alimentos, laropirant se absorbió rápidamente, con una mediana del T_{máx} de 1 hora, un valor medio del AUC_{0-∞} de aproximadamente 13 μM·h y un valor medio de la C_{máx} de aproximadamente 1,6 μM. La velocidad de la absorción y la cantidad

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONISTA de 16**

En uso de licencia y marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, 08889 E.U.A. Todos los derechos reservados.

CORDAPTIVE®

(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

absorbida no varían cuando el fármaco se toma junto con una comida rica en grasas. La farmacocinética de laropirant es lineal, con aumentos de la AUC y la C_{máx} aproximadamente proporcionales a la dosis, y sin indicios de que la depuración dependa del tiempo.

La biodisponibilidad media absoluta de laropirant es de aproximadamente el 71 % tras la administración de una dosis de 40 mg en forma de dos comprimidos de liberación prolongada de niacina/laropirant después de una noche en ayunas.

DistribuciónNiacina

Menos del 20 % de niacina está unida a las proteínas del suero.

Laropirant

El volumen medio de distribución en el estado estacionario tras la administración de una dosis única intravenosa de 40 mg de laropirant a sujetos sanos, es de aproximadamente 70 litros. Laropirant se une altamente (> 99 %) a las proteínas plasmáticas y el grado de unión es independiente de la concentración. Laropirant atraviesa la placenta en ratas y conejos.

MetabolismoNiacina

La niacina sufre un metabolismo de primer paso extenso a través de dos vías metabólicas que son dependientes de la dosis y de la dosis-velocidad. La primera vía da lugar a la formación de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y nicotinamida. En los seres humanos, la nicotinamida se metaboliza de nuevo predominantemente a N-metilnicotinamida (MNA) y a N-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY). En la segunda vía, la glicina se conjuga con la niacina para formar ácido nicotínico (NUA). La primera vía es la que predomina con dosis bajas o con velocidades de absorción bajas de niacina. Con dosis más altas o a velocidades de absorción más altas, la vía del NAD se satura y una fracción mayor de la dosis oral alcanza la corriente sanguínea sin modificar en forma de niacina. La vía de conjugación con glicina no se satura en el rango de dosis clínicamente relevante, basado en el aumento dosis-proporcional de las concentraciones plasmáticas de NUA entre 1.000 mg a 2.000 mg.

En estudios in vitro, la niacina y sus metabolitos no inhibieron las reacciones mediadas por la CYP1A2, la CYP2B6, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP2D6, la CYP2E1 o la CYP3A4 ni la 3-glucuronidación del estradiol mediada por la UGT1A1.

Laropirant

Laropirant es metabolizado principalmente por acil-glucuronidación con un pequeño componente de metabolismo oxidativo, seguido por la excreción del glucurónido en las heces (a través de la bilis) y en la orina. Laropirant y su conjugado acil-glucurónido son los principales compuestos circulantes en el plasma humano. Estudios in vitro han demostrado que el conjugado acil-glucurónido de laropirant tiene una afinidad por los DP1 al menos 65 veces menor que laropirant; por lo que no se espera que contribuya a la actividad global DP1 de laropirant. El principal compuesto (73 % de la radiactividad) en las heces es laropirant (correspondiente a principio activo no absorbido y/o el conjugado del ácido glucurónico hidrolizado). En la orina, el principal compuesto es el conjugado acil-glucurónido (64 % de la radiactividad) con menor contribución del compuesto original (5 %). El metabolismo oxidativo de laropirant está catalizado principalmente por la CYP3A4, mientras que varias isoformas de la UGT (1A1, 1A3, 1A9 y 2B7) catalizan la acil-glucuronidación.

EliminaciónNiacina

la niacina se excreta predominantemente por la orina en forma de metabolitos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropiprant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

Laropiprant

Laropiprant se elimina principalmente por acil-glucuronidación seguido por excreción del glucurónido en las heces (a través de la bilis) y en la orina. Tras la administración a seres humanos de laropiprant oral marcado con C14, aproximadamente el 68 % de la dosis se recuperó en las heces (principalmente como el compuesto original, como principio activo no absorbido y/o el conjugado del ácido glucurónico hidrolizado) y el 22 % se recuperó en la orina (principalmente en forma de metabolitos). La mayor parte de la dosis se excretó dentro de 96 horas. La vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) tras la administración de una dosis de 40 mg de laropiprant en forma de dos comprimidos de liberación prolongada de niacina/laropiprant junto con alimentos fue de aproximadamente 17 horas. El estado estacionario de la farmacocinética se alcanzó a los 2 días después de la administración de una dosis de una vez al día de laropiprant, con una mínima acumulación en el AUC (aproximadamente 1,3 veces) y con una $C_{máx}$ (aproximadamente 1,1 veces).

Características en paciente

Insuficiencia renal

Cordaptive®: No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia renal.

Niacina: ver sección 4.4.

Laropiprant: La administración de 40 mg de laropiprant, en pacientes no dializados con insuficiencia renal severa no produjo cambios clínicamente significativos en los valores el AUC y la $C_{máx}$ de laropiprant comparado con sujetos control sanos.

Dado que no se observó ningún efecto en la insuficiencia renal grave, no se espera que se produzca un efecto en los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada; sin embargo, no se puede deducir de este estudio los efectos de la insuficiencia renal en fase terminal y de la diálisis en la farmacocinética de laropiprant.

Insuficiencia hepática

Cordaptive®: No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia hepática.

Niacina: ver secciones 4.3 y 4.4.

Laropiprant: De acuerdo con las características de un medicamento que se elimina principalmente por metabolismo, la enfermedad hepática moderada tiene un impacto significativo en la farmacocinética de laropiprant, con aumentos de la AUC y la $C_{máx}$ de aproximadamente 2,8 y 2,2 veces, respectivamente.

Género

Niacina: No es necesario ajustar la dosis en función del género. El género no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la niacina (formulación de liberación prolongada). No hay diferencia en la biodisponibilidad oral de la niacina en hombres y mujeres que reciben Cordaptive®. Las mujeres presentan un aumento modesto en las concentraciones plasmáticas de ácido nicotínico y niacina comparado con los varones.

Laropiprant: No es necesario ajustar la dosis en función del género. El género no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de laropiprant.

Pacientes de edad avanzada

Niacina: No existen datos farmacocinéticos en los pacientes de edad avanzada (personas de ≥ 65 años). La edad no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la niacina (formulación de liberación prolongada) basado en un análisis combinado de sujetos de 18 a 65 años de edad. La biodisponibilidad oral de la niacina no cambia con la edad.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CORDAPTIVE®
(niacina de LP /laropirant, 1000/ 20 mg)

EUPC-CVT-T-122008a-CHILE
Tracer Number: CVT-CHL-20090292

Laropirant: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. La edad no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de laropirant.

Pacientes pediátricos

Cordaptive®: No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Raza

Niacina: No es necesario ajustar la dosis en función de la raza. La raza no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la niacina (formulación de liberación prolongada) según datos farmacocinéticos que incluyeron grupos raciales hispanos, blancos, negros y nativos americanos.

Laropirant: No es necesario ajustar la dosis en función de la raza. La raza no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de laropirant basado en un análisis combinado de datos farmacocinéticos que incluyeron grupos raciales blancos, hispanos, negros, asiáticos y nativos americanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hipromelosa, dióxido de sílice coloidal, estearil fumarato de sodio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa hidratada y estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de eficacia

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blister de ~~PVC/Aclar~~ **Aclar/PVC/Alu**: Conserve a menos de ~~30~~ **25** °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister opaco de PVC/Aclar con una lámina de aluminio que se rompe al presionarla. Envases de X comprimidos.

Fabricado en Singapur por:

MSD Technology Singapore PTE. Ltd.
637766 Singapur

COPIA DE INFORMACION
AL PROFESIONAL