



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD
PÚBLICA DE CHILE

CONCEDE A MINTLAB CO. S.A. EL
REGISTRO SANITARIO F-15952/07
RESPECTO DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO RELATENE COMPRIMIDOS
CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 100 mg

Nº Ref.: RF35482/06
JMC/AMM/HNH

Resolución RW Nº 231/07

Santiago, 20 de febrero de 2007

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de MINTLAB CO. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 42º del D.S. Nº 1876/95, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **RELATENE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 100 mg**, para los efectos de su fabricación y distribución en el país, el que será fabricado por Instituto Farmacéutico Labomed S.A., ubicado en Panamericana Norte Km 21 1/2, Santiago, Chile, y/o Laboratorios Saval S.A., ubicado en Av. Presidente Eduardo Frei Montalva Nº 4600, Santiago, Chile, y/o Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andres Bello Nº 1940, Santiago, Chile, de acuerdo a convenio de fabricación suscrito entre las partes; el acuerdo de la Sexta Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 14 de febrero de 2007; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37º letra b) y 39º letra b) del decreto ley Nº 2763 de 1979, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº **F-15952/07**, el producto farmacéutico **RELATENE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 100 mg**, a nombre de MINTLAB CO. S.A., para los efectos de su fabricación y distribución en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado por el Laboratorio de Producción

de propiedad de Instituto Farmaceutico Labomed S.A. ubicado en Panamericana Norte Km 21 1/2, Santiago, Chile, y/o por el Laboratorio de Producción de propiedad de Laboratorios Saval S.A. ubicado en Av. Presidente Eduardo Frei Montalva Nº 4600, Santiago, Chile, y/o por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A. ubicado en Nueva Andres Bello Nº 1940, Santiago, Chile, quien efectuará la distribución como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:

Núcleo:

Ketoprofeno	100,00 mg
Almidón pregelatinizado	20,00 mg
Croscarmelosa sódica	7,50 mg
Lactosa monohidrato (Spray Dried)	50,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,50 mg



INSTITUTO DE SALUD
PÚBLICA DE CHILE

Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina (PH-101)

1,50 mg
1,50 mg
67,00 mg

Recubrimiento:

*Recubrimiento entérico blanco (Acryl Eze)
Colorante FD&C amarillo N° 5, laca
Simeticona 30%
(equivalente a 0,03 mg de sustancia seca)

19,87 mg
0,10 mg
0,10 mg

*Composición del Recubrimiento entérico blanco (Acryl Eze):
Copolimero del ácido metacrílico tipo C
Dióxido de titanio
Trietil citrato
Dióxido de silicio coloidal
Bicarbonato de sodio
Laurilsulfato de sodio
Talco

Solvente utilizado y posteriormente eliminado durante el proceso de fabricación: Agua purificada

c) Periodo de Eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 25°C

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso que contiene blisters de PVC transparente y Aluminio impreso con 10,20,30,40,50,60 comprimidos con Recubrimiento Entérico.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso que contiene blisters de PVC transparente y Aluminio impreso con 2,5,10,20,30,40,50,60 comprimidos con Recubrimiento Entérico.

Envase clínico: Estuche de cartulina impreso o caja de cartón mas etiqueta impresa que contiene blisters de PVC transparente y Aluminio impreso, con 100,200,300,400,500,1000 comprimidos con Recubrimiento Entérico.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Bajo Receta Médica en Establecimientos tipo A

2.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, teniendo presente que este producto se individualizará primero con la denominación RELATENE, seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico KETOPROFENO, en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 49° y 52° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y cumplir con lo señalado en las Resoluciones Exentas N°8447/85 y 4687/05.

3.- La indicación aprobada para este producto es: "Este medicamento está indicado en el tratamiento de osteoartritis reumatoidea aguda y crónica. Alivio de dolores leves a moderados y en el manejo de dismenorrea primaria".

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Instituto Farmacéutico Labomed S.A.; y/o Laboratorios Saval S.A.; y/o Mintlab Co. S.A., se responsabilizarán, cuando corresponda, del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis, sin perjuicio de la responsabilidad que le compete a MINTLAB CO. S.A., como propietario del registro sanitario.

6.- La prestación de servicios autorizada deberá figurar en los rótulos, individualizando con su nombre y dirección al fabricante y distribuidor, debiendo anotar además el número de partida o serie correspondiente.

7.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 de 1995 del Ministerio de Salud.

8.- MINTLAB CO. S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



Ingrid Heitmann
DRA. INGRID HEITMANN GHIGLIOTTO
DIRECTORA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
DIRECCIÓN
ARCHIVO
C.I.P.
UNIDAD DE PROCESOS



[Signature]
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
RELATENE® COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 100 mg

COMPOSICION Y PRESENTACION.

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:

Ketoprofeno 100 mg

Excipientes: Almidón Pregelatinizado, Croscarmelosa Sódica, Lactosa Monohidrato Lauril Sulfato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Copolímero del Ácido Metacrílico, Dióxido de Titanio, Trietil Citrato, Bicarbonato de Sodio, Talco, Colorante Laca Amarillo FD&C # 5, Dimeticona .cs

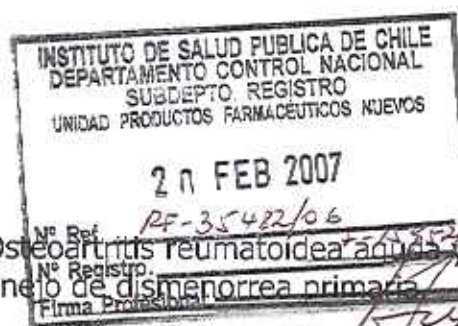
Envase con X comprimidos con recubrimiento entérico

CLASIFICACION.

Analgésico, Antiinflamatorio, Antipirético.

INDICACIONES.

Este medicamento está indicado en el tratamiento de Osteoartritis reumatoidea aguda y crónica. Alivio de dolores leves a moderados y en el manejo de dismenorrea primaria.



POSOLOGIA.

~~El Médico debe indicar la posología y el tipo de tratamiento a su caso particular. No obstante la dosis usual recomendada es:~~

Tratamiento de osteoartritis y artritis reumatoidea: 75 mg 3 veces al día ó 50 mg 4 veces al día. La dosis máxima recomendada son 300 mg al día.

Para el manejo de la dismenorrea primaria y el alivio del dolor: 25 a 50 mg cada 6 a 8 horas.

Consejo de cómo administrarlo: Debe tomarlo junto con algún alimento para evitar molestias estomacales.

Uso prolongado: Le puede causar problemas estomacales (úlceras), inflamación del hígado, problemas a los riñones y hemorragias. No debe utilizarlo por más de una semana a menos que su médico así lo indique.

El uso prolongado debe realizarlo bajo supervisión médica periódica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

MECANISMO DE ACCION.

El mecanismo de acción exacto no ha sido claramente establecido, pero al igual que otros analgésicos antiinflamatorios no **esteroidales**, su efecto analgésico se explica por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, que es la enzima que cataliza la formación de precursores de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

Ketoprofeno también estabiliza la membrana lisosomal in vitro e in vivo, en altas concentraciones in Vitro inhibe la síntesis de leucotrienos e in vivo muestra una actividad antibradikina.

FARMOCOCINETICA.

Absorción

Ketoprofeno es rápida y casi completamente absorbido por vía oral. La biodisponibilidad de la forma convencional y de la liberación prolongada es de un 90 % aproximadamente.

La administración conjunta de Ketoprofeno con alimentos y leche disminuye la velocidad de absorción de la droga, produciendo un retardo y una reducción en la concentración plasmática máxima alcanzada, pero no afectando la cantidad de droga absorbida.

Al administrar una dosis oral de 50 mg (cápsulas) en ayuno, la concentración máxima plasmática alcanzada es de 4,1 ug/mL después de una hora. Al administrar Ketoprofeno con las comidas, la concentración máxima alcanzada es de 2,4 ug/mL después de 2 horas. La administración concomitante con antiácidos como hidróxidos de aluminio y magnesio no afectan la absorción de la droga.

La disolución de los comprimidos de liberación prolongada de Ketoprofeno es pH dependiente, siendo óptima a pH 6,5 - 7,5 y nula a pH1. Por lo tanto, la disolución de la droga ocurre en el intestino delgado.

Después de la administración de 200 mg de Ketoprofeno T.U. (comprimidos de liberación prolongada) en individuos en ayuno, la concentración plasmática máxima promedio fue de 3,1/L y se alcanzó aproximadamente a las 7 horas. Para individuos que no estaban en ayuno, la concentración plasmática máxima fue de 3,4 mg/L y se alcanzó aproximadamente en 9 horas.

Luego de la administración de una dosis de 50 mg de Ketoprofeno 4 veces al día, la concentración plasmática en estado estacionario, se alcanza dentro de las 24 a 48 horas siendo de 1,7 - 21,3 ug/mL.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Distribución

Ketoprofeno se distribuye al líquido sinovial, alcanzando una concentración máxima de 30 % de la del plasma.

La droga también es rápida y fácilmente distribuida al SNC, con una concentración de droga libre en el líquido cefalorraquídeo aproximadamente equivalente a la del plasma.

Después de una administración oral en una persona saludable el volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 8 L.

Después de la administración oral o intravenosa de la droga, el volumen de distribución aparente es aproximadamente 0,1 L/Kg y este aumenta en pacientes con cirrosis alcohólica.

Ketoprofeno está unido en un 99 % a proteínas plasmáticas, mayoritariamente a albúmina.

En pacientes geriátricos o con cirrosis alcohólica, la unión de la droga a proteínas plasmáticas está reducida. Esto probablemente sea el resultado de una hipoalbuminemia.

No existen antecedentes respecto a la distribución de Ketoprofeno a la leche materna en seres humanos.

Eliminación

La concentración plasmática de Ketoprofeno parece decaer de manera bifásica.

La vida media de eliminación de la droga después de la administración de una dosis única o múltiples dosis es de 1,1 - 4 horas. La vida media de eliminación después de administrar 200 mg de Ketoprofeno de liberación prolongada es en promedio de 5,4 horas. Esta prolongación se atribuye a la absorción retardada de las cápsulas de 200 mg., ya que el clearance intrínseco permanece inalterado.

La vida media de eliminación en pacientes geriátricos, después de la administración de cápsulas convencionales, está levemente aumentada, entre 3 - 5 horas, posiblemente secundaria a una disminución de la glucuronización. Con las cápsulas de liberación retardada la vida media de eliminación se prolonga en 54 %.

La vía de metabolización exacta del Ketoprofeno no está claramente establecida, pero la droga es rápida y extensamente metabolizada en el hígado, principalmente vía conjugación con ácido glucurónico. La droga también sufre hidroxilación y una subsecuente conjugación con ácido glucurónico. Los conjugados glucurónidos de Ketoprofeno y los metabolitos hidroxilados son farmacológicamente inactivos. No han sido identificados metabolitos activos.

Después de la administración oral tanto Ketoprofeno como sus metabolitos son excretados principalmente por la orina y entre un 1 - 8 % en las heces, dentro de 1 - 5 días. La mayor excreción urinaria ocurre entre 12 - 24 horas y la mayor excreción fecal ocurre entre 24 - 48 horas.

Ketoprofeno libre es removido por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

Precauciones y Contraindicaciones

Ketoprofeno debe ser usado con precaución y bajo vigilancia médica en pacientes que hayan presentado alteraciones gastrointestinales como úlcera péptica y sangramiento gástrico. En estos pacientes se recomienda que reciban en forma concomitante un apropiado tratamiento antiulceroso.

Al administrar una terapia con altas dosis, por ejemplo, en pacientes geriátricos, con historial de úlcera péptica y que reciben la administración concomitante de anticoagulantes y corticoesteroides, se deben monitorear los signos y síntomas de úlcera perforada o sangramiento gástrico.

Interacciones con otros fármacos

Drogas que se unen a proteínas

Debido a que Ketoprofeno presenta una alta unión a proteínas, puede ser desplazado o bien desplazar a otra droga con una alta unión a proteínas.

Anticoagulantes y agentes trombolíticos

Ketoprofeno debe ser usado con precaución en pacientes que estén recibiendo terapia anticoagulante (ej.: warfarina) o agentes trombolíticos (estreptokinasa), ya que la droga puede producir sangramiento gastrointestinal, inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado.

Diuréticos

Los pacientes que estén recibiendo diuréticos pueden presentar mayor riesgo de desarrollar falla renal debido a una disminución en el flujo sanguíneo renal causado por la inhibición de las prostaglandinas.

Salicilatos

Los salicilatos pueden disminuir la unión a proteínas de Ketoprofeno y aumentar sustancialmente su clearance plasmático. Los salicilatos también parecen reducir la conjugación de Ketoprofeno, la eliminación renal de Ketoprofeno conjugado y aumentar la conversión de Ketoprofeno en metabolitos no conjugados. Aparentemente Ketoprofeno no afecta la farmacocinética de los salicilatos.

Se recomienda no administrar el Ketoprofeno conjuntamente con salicilatos (ej.: aspirina).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Probenecid

Se recomienda no administrar concomitantemente Ketoprofeno con Probenecid, porque éste aumenta sustancialmente la concentración plasmática y total de Ketoprofeno, debido a una disminución del clearance plasmático aparente de Ketoprofeno total y libre. Además, Probenecid inhibe la conjugación del Ketoprofeno y su posterior excreción renal.

Metotrexato

Con la administración concomitante de metotrexato y antiinflamatorios no esteroideos (incluido Ketoprofeno) se han producido casos graves de toxicidad, debido a un aumento en la concentración plasmática de metotrexato. El mecanismo exacto de esta interacción no está claramente establecido, pero se sugiere que el antiinflamatorio inhibe la excreción renal de metotrexato.

Litio

En administraciones por tiempo prolongado es necesario considerar los efectos adversos a nivel gastrointestinal y monitorear periódicamente la función hepática.

La administración concomitante con corticoesteroides aumenta el riesgo de formación de úlcera.

Al administrar Ketoprofeno en pacientes con artritis reumatoidea que tengan anemia, ésta puede ser agravada, por lo tanto, en pacientes con una concentración inicial de 10 g/dL de hemoglobina y hematocrito deben ser controladas.

Debe ser administrado con precaución en pacientes con alteraciones cardíacas, hipertensión o patologías asociadas con la retención de líquidos.

El uso de Ketoprofeno está contraindicado en pacientes que hayan experimentado asma, urticaria o reacciones de sensibilidad a otros AINEs.

-Antes de usar este medicamento averigüe si el paciente tiene o ha tenido alguna enfermedad al corazón (como angina de pecho, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca)

-Averigüe si el paciente sufre o ha sufrido problemas de sangramiento gastrointestinal o úlceras estomacales.

No debe usar este medicamento en el período inmediato a un by – pass coronario.

Uso en embarazo y lactancia

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Estudios hechos en ratones y ratas no han evidenciado teratogenicidad o embriotoxicidad. En conejos, al administrar dosis mayores se produce toxicidad materna asociada con una embriotoxicidad pero no con teratogenicidad. No hay estudios adecuados ni controlados en que se administre Ketoprofeno en mujeres embarazadas y la droga podría ser usada durante los primeros meses sólo cuando el potencial beneficio justifique el posible riesgo del feto. Ketoprofeno no debiera ser usado en el último período del embarazo, donde la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede tener efectos adversos en el sistema cardiovascular del feto.

Es especialmente importante no automedicarse con Ketoprofeno durante los últimos 3 meses de embarazo porque puede causar problemas en el feto o complicaciones durante el parto.

Se recomienda que el Ketoprofeno no sea administrado a mujeres nodrizas.

Uso en Pediatría

No administrar en niños menores de 16 años, sin supervisión directa del médico.

Ketoprofeno aumenta la concentración plasmática de litio al disminuir el clearance renal de esta droga.

EFFECTOS ADVERSOS.

Generales

En general, las reacciones adversas son leves e involucran principalmente al tracto gastrointestinal alto. Entre el 5 al 15 % de los pacientes presentan reacciones adversas severas que hacen necesario discontinuar la terapia.

Gastrointestinales

Los efectos adversos gastrointestinales, los que aparentemente son dosis dependiente e involucran más frecuentemente el tracto gastrointestinal alto, ocurren en aproximadamente en 10 - 30 % de los pacientes. La frecuencia de efectos adversos puede aumentar si se administra concomitantemente Ketoprofeno con corticoesteroides. Los efectos adversos gastrointestinales pueden minimizarse administrando el Ketoprofeno con comida, leche o antiácidos.

El efecto gastrointestinal más común es la dispepsia, que ocurre en aproximadamente un 12 % de los pacientes.

Náuseas, diarrea, dolor abdominal, constipación y flatulencia se presenta en más de 3 % de los pacientes.

Vómitos, anorexia y estomatitis se presenta entre 1 - 3 % de los pacientes.

En menos de un 1 % de los pacientes se ha observado aumento del apetito, sequedad de la boca, gastritis, hemorragia rectal, melena, sangre fecal oculta, aumento o excesiva salivación ulceración intestinal y pancreatitis.

Además, menos de un 1 % de los pacientes puede desarrollar úlcera péptica, sangramiento gastrointestinal o perforación, por daño de la mucosa gástrica. La incidencia aumenta a un 2 % durante tratamientos prolongados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Sistema Nervioso Central

Dolor de cabeza y excitación (ej.: insomnio, nerviosismo, sueño, irritabilidad, ansiedad) ocurre en más de 3 % de los pacientes que reciben Ketoprofeno.

Entre un 1 - 3 % de los pacientes puede presentar mareos, malestar, depresión, somnolencia, lasitud, fatiga, dificultad en la concentración.

Menos de un 1 % de los pacientes pueden presentar amnesia, confusión, migraña y vértigo.

Renales y Genitourinarios

Ketoprofeno puede causar daño en la función renal, edema y/o un aumento en el BUN y en la concentración de creatinina sérica. La frecuencia de estos efectos renales se ve aumentada de un 3 % a un 8 % si se administra concomitantemente con diuréticos. Entre un 1 a 3 % de los pacientes puede presentar irritación del tracto urinario. Hematuria, falla renal, nefritis intersticial, síndrome se ha reportado en menos del 1 % de los pacientes.

Hepáticas

Raramente se ha reportado casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia durante el tratamiento con Ketoprofeno. Si ocurren signos o síntomas de reacciones hepáticas severas, Ketoprofeno debe ser discontinuado.

En el 15 % de los pacientes se puede observar alteración leve por sobre el nivel normal de una o más pruebas de la función hepática.

Oculares y Oticas

Entre el 1 a 3 % de los pacientes que reciben terapia con Ketoprofeno presenta trastornos visuales. Otros efectos oculares como conjuntivitis, dolor de ojos y hemorragia de retina ocurre en menos del 1 % de los pacientes.

Entre un 1 a 3 % de los pacientes presentan tinitus o disminución de la audición.

Hematológicos

En menos del 1 % de los casos puede evidenciarse anemia, púrpura, agranulocitosis, hemólisis y trombocitopenia. Si aparecen signos o síntomas de anemia en los pacientes que reciben Ketoprofeno debe determinarse la concentración de hemoglobina y hematocrito. La droga puede inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de coagulación en 3 - 4 minutos del valor basal, pero este efecto desaparece dentro de las 24-36 horas después de discontinuar la terapia.

Ketoprofeno usualmente no afecta el recuento de plaquetas y tiempos de protrombina, tromboplastina y trombina.

Cardiovasculares

Aproximadamente un 2 % de los pacientes presentan edema periférico. Otros efectos cardiovasculares ocurre en menos de un 1 % de los pacientes y se incluyen palpitaciones, hipertensión, taquicardia, falla cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, edema facial o vasodilatación.

Dermatológicas

Entre un 1 a 3 % de los pacientes presentan rash y menos del 1 % prurito, urticaria, eritema, alopecia, dermatitis exfoliativas, fotosensibilidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

INFORMACION TOXICOLOGICA.

La dosis oral letal 50 (LD₅₀) en ratones y ratas es de 360 y 160 mg/Kg respectivamente. La dosis letal en humanos no es conocida.

En caso de una sobredosis se ha reportado que se produce dolor abdominal, vómitos y somnolencia. Como tratamiento se debe proceder a impedir la absorción de la droga remanente, es decir, vaciar el estómago mediante inducción del vómito o lavado gástrico. Se deben controlar los signos vitales del paciente.

En caso de que el paciente se encuentre en estado de coma o con convulsiones el lavado gástrico se debe realizar con un tubo endotraqueal con cuff, de modo de prevenir la aspiración del contenido gástrico.

BIBLIOGRAFIA.

AHFS DRUGS INFORMATION, Published by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 1996.

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & CO. Inc., New Jersey, USA, 1996.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL