



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Lopinavir/ritonavir en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana

María Jesús Téllez

Servicio de Medicina Interna/Unidad de Infecciosas, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Lopinavir/ritonavir  
Mujeres  
VIH  
Tratamiento antirretroviral

Existen claras diferencias biológicas entre varones y mujeres determinadas por razón de sexo; las enfermedades que inciden de manera diferenciada en varones y mujeres se estudian por separado. Sin embargo hay enfermedades que afectan a ambos sexos, pero cuya incidencia o evolución es marcadamente diferente. En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, las potenciales diferencias en cuanto a los efectos del tratamiento antirretroviral no están bien estudiadas y hay pocos estudios diseñados con este fin; además, las mujeres, en general, están poco representadas en los ensayos clínicos de fármacos antirretrovirales.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Lopinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus-infected women

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Lopinavir/ritonavir  
Women  
HIV  
Antiretroviral therapy

There are clear sex-related biological differences between men and women. Diseases that affect the two sexes differently are studied separately. However, some diseases affect both men and women, but their incidence or outcome are clearly different. In human immunodeficiency virus infection, the potential differences in the effects of antiretroviral therapy are poorly characterized and few studies have been designed to elucidate these differences. Moreover, women are usually poorly represented in clinical trials of antiretroviral drugs.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

Las necesidades de salud de mujeres y varones se definen y satisfacen a través de las políticas sanitarias. Sin embargo, en general, no se tiene en cuenta que las necesidades de mujeres y varones son diferentes. Debemos hablar de *diferencia sexual* para referirnos a fenómenos biológicos que diferencian a varones y mujeres y *diferencia de género* cuando existen diferencias por influencias sociales.

De los 40 millones de personas que están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo, alrededor de la mitad son mujeres<sup>1</sup>. En nuestro país, según datos de la cohorte multicéntrica CoRiS, hay una progresiva disminución en el porcentaje de mujeres respecto al total de nuevas infecciones en los últimos años<sup>2</sup>, hecho este confirmado por la vigilancia epidemiológica llevada a cabo por el Ministerio de Sanidad, que recoge datos de 18 comuni-

dades donde se comunicaron 3.210 nuevos casos de infección por el VIH durante el año 2012, de los cuales el 15,5% fueron mujeres<sup>3</sup>. El contacto sexual es la categoría de transmisión del VIH más frecuente en el ámbito mundial; se conoce hace años que la transmisión por relaciones heterosexuales es más efectiva de un varón infectado a una mujer que a la inversa, y quizás se explique por una mayor exposición mucosa al virus. Algunos estudios han mostrado que los anticonceptivos pueden aumentar el riesgo de infección, en este sentido se ha visto que la progesterona incrementa la susceptibilidad en primates. En cuanto a la evolución natural de la infección, parece que las mujeres tienen una disminución más rápida que los varones en el recuento de linfocitos CD4+. Por otro lado, estamos asistiendo a un incremento del número de mujeres que presentan una edad superior a los 50 años<sup>3</sup>, lo que conlleva potenciales comorbilidades asociadas a la menopausia, que en esta población parece ser más precoz.

No obstante hay muchas lagunas, por tanto más preguntas que respuestas, a la hora de considerar las diferencias o similitudes en función de sexo en cuanto a la eficacia del tratamiento antirretroviral

Correo electrónico: mariajesus.tellez@salud.madrid.org

(TAR), sus efectos adversos o sobre el efecto en comorbilidades. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados entre 2000 y 2008 elaborado por la Food and Drug Administration reveló que solo el 20% de los sujetos incluidos eran mujeres; diferencias relacionadas con el sexo como son las hormonas o variables metabólicas no son tenidas en cuenta y podrían afectar tanto a la eficacia como a la seguridad de los fármacos.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) coformulado (200/50 mg por comprimido) es el inhibidor de la proteasa (IP) más extensamente utilizado en el ámbito mundial, por tanto, con el que existe mayor experiencia. En esta revisión se abordarán los temas relacionados con LPV/r y mujer en cuanto a su eficacia, tolerabilidad, toxicidad y utilidad para prevenir la transmisión perinatal.

### Eficacia del tratamiento antirretroviral

Las guías de TAR recomiendan unos fármacos como preferentes<sup>4,5</sup>, en función de su potencia antirretroviral, así como por su tolerabilidad; en ningún momento se alude a que la mujer deba ser tratada de manera diferente en función solo de su sexo, a pesar de no haber datos suficientes que avalen la igualdad. Solo se tiene en cuenta la diferencia de sexo cuando la mujer está o desea estar embarazada.

Mientras no existan ensayos con mayor número de mujeres se pueden obtener datos realizando metaanálisis de ensayos clínicos, como el publicado por Hermes et al<sup>6</sup>; en él se incluyen 11 ensayos clínicos aleatorizados en los que los sujetos reciben TAR tripe que incluye LPV/r, de al menos 48 semanas de seguimiento; en el análisis comparativo de eficacia se excluyeron 2 ensayos que solo incluían mujeres, pero sí se tuvieron cuenta en el análisis de tolerabilidad; las mujeres se dividieron en 2 grupos en función de la edad (< 50 o > 50 años). En total se incluyeron 2.594 sujetos (621 mujeres [23,9%]); la carga viral (CV) basal fue significativamente más baja y existía una mayor proporción de raza negra entre las mujeres. La frecuencia de abandonos fue mayor en el grupo de mujeres.

El número de pacientes con CV < 400 copias/ml a las 48 semanas por intención de tratar —ITT— (perdidos = fallos) fue del 67,8% de las mujeres y del 75,8% de los varones ( $p < 0,006$ ); sin embargo, no se observaron diferencias entre mujeres y varones en el análisis por protocolo, así como tampoco se observaron diferencias en CV < 50 copias/ml (60,7% de las mujeres y 66,9% de los varones). Al hacer un análisis en función de si los pacientes eran *naïve* al tratamiento o no, no se observaron diferencias entre varones y mujeres en cuanto al porcentaje, que alcanzó una CV < 50 copias/ml entre los *naïve*, el 87% de los varones y el 87% de las mujeres en análisis por protocolo, y el 79% de los varones y el 69% de las mujeres en el análisis por ITT. Entre los pretratados, el 76% de varones y el 70% de mujeres alcanzaron una CV < 50 copias/ml en el análisis de datos observados y el 57 y el 52% en varones y mujeres, respectivamente, en el análisis por ITT.

No se observaron diferencias en el control virológico en función de la edad en las mujeres. En cuanto a la cifra de linfocitos CD4, se observó un incremento similar entre varones y mujeres, 200 y 209 células/ $\mu$ l, respectivamente, en pacientes *naïve* y 123 y 138 entre los pretratados.

Un subanálisis del estudio aleatorizado M05-730<sup>7</sup>, que evaluó la eficacia de LPV/r en dosis de 1 frente a 2 veces al día, en el que se incluyeron 520 varones y 144 mujeres *naïve*, mostró una respuesta virológica similar en ambos, obteniendo una CV < 50 copias/ml en el 78 y el 72% de varones y mujeres, respectivamente, a las 48 semanas de tratamiento; los CD4 mostraron un incremento también similar, si bien hubo diferencias significativas en el grupo de pacientes con CD4 < 50; entre ellos, las mujeres tuvieron un aumento de 237 células/ $\mu$ l mientras que los varones solo aumentaron 167 células/ $\mu$ l ( $p = 0,007$ ).

En contraste a los datos con LPV/r, recientemente se ha publicado un análisis previamente planeado de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, que comparó efavirenz (EFV) con atazanavir/ritonavir (ATV/r) cuando se combinan con 2 análogos nucleósidos (lamivudina

[3TC]/abacavir [ABC] o tenofovir/emtricitabina), el ACTG A5202<sup>8</sup>, que evaluó el efecto del sexo sobre las 3 variables principales del estudio, como son el tiempo hasta el fallo virológico, la seguridad y la tolerabilidad. De entre 1.857 pacientes, 322 (17,3%) fueron mujeres. Se observó mayor riesgo de fallo virológico en mujeres que tomaron ATV/r comparadas con las que tomaron EFV, independientemente de los análogos recibidos, y también mayor riesgo de fallo que los varones asignados a ATV/r, no existiendo diferencias en el nivel de adherencia autoinformada; en cuanto a seguridad, no se vieron diferencias estadísticamente significativas.

### Tolerabilidad

En el metaanálisis de Hermes et al<sup>6</sup> se comunicaron efectos adversos moderados-severos en el 18,9% de los pacientes, sin diferencias estadísticas entre varones y mujeres salvo en la frecuencia comunicada de náuseas, que fue significativamente mayor entre las mujeres; los efectos adversos más comunes en el grupo de mujeres fueron los gastrointestinales (diarrea en el 6%, náuseas en el 4,1%). La edad se correlacionó con la mayor frecuencia de efectos adversos (el 37% en las mayores de 50 años y el 16,6% en las de menos de 50 años). El índice de masa corporal en las mujeres se asoció con padecer más efectos adversos. Es de resaltar que en este metaanálisis, en el grupo de pacientes *naïve*, las tasas de abandono del tratamiento fueron mayores entre mujeres (21,7%) que entre varones (15,4%), sin que su causa fueran los efectos adversos. Sin embargo, no se observó diferencia en función del sexo entre pacientes pretratados, de los que abandonaron un 23,8% de las mujeres y un 21,9% de los varones.

Algunos estudios en antirretrovirales han mostrado mayor toxicidad en mujeres (p. ej., acidosis láctica con análogos nucleósidos, náuseas con los inhibidores de la proteasa), por lo que se ha investigado si existen diferencias farmacocinéticas entre ambos sexos. Respecto a LPV se observó un comportamiento farmacocinético similar en varones y mujeres, pero en el caso del ritonavir se observó un incremento del área bajo la curva del 31-35% (con cápsulas blandas o comprimidos, respectivamente) en mujeres<sup>9</sup>.

### Lipodistrofia

Uno de los efectos adversos más temidos del TAR es la lipodistrofia. Aunque puedan ser achacados a ella potenciales riesgos metabólicos, lo que más preocupa a los pacientes es el estigma que representa. Se ha descrito mayor prevalencia entre las mujeres y se ha observado mayor repercusión psicológica en el cambio de aspecto físico que produce la redistribución de la grasa corporal.

Sabemos desde hace años que los cambios en la grasa corporal más marcados se asocian al uso de inhibidores de la transcriptasa análogos de los nucleósidos (ITIAN), si bien en todas las fichas técnicas de los fármacos antirretrovirales se cuenta entre los efectos adversos. Se ha descrito una mayor frecuencia de toxicidad mitocondrial por ITIAN en mujeres<sup>10</sup>; este hecho se ha intentado correlacionar con mayores concentraciones de trifosfatos intracelulares. Estudios realizados en países en desarrollo han informado una prevalencia de lipodistrofia en mujeres de entre 31 y 34%<sup>11,12</sup>, si bien los datos se basan en cuestionarios en el primer caso y medidas de circunferencia de cintura y pliegue cutáneo en el segundo.

Un pequeño estudio aleatorizado de Bernardino et al<sup>13</sup> evalúa la recuperación de la lipoatrofia cuando se cambia el tratamiento de zidovudina/ABC/3TC a LPV/r monoterapia o LPV/r con ABC/3TC. Se incluyeron 88 pacientes, de los cuales el 33% fueron mujeres con una lipoatrofia severa básalmente y, aunque hubo una elevada tasa de abandonos, a las 96 semanas se pudo apreciar cierta recuperación de la grasa subcutánea (15,7%) en los miembros, sin diferencias entre las ramas de tratamiento; no se evaluaron diferencias en función del sexo.

Martin et al han publicado recientemente los resultados de un subestudio del ensayo clínico SECOND-LINE<sup>14</sup> de pacientes en segunda línea de TAR (tras previo fracaso virológico); se incluyen 210 pacientes aleatorizados a LPV/r + 2 ITIAN o LPV/r + raltegravir; interesantemente, el 52% fueron mujeres; a las 48 semanas se observó un incremento significativo de la grasa subcutánea en miembros de 0,9 a 1,3 kg, en cuanto a masa grasa total se ganaba de 1,4 a 2,1 kg; en este caso, tampoco se informa sobre análisis de probables diferencias en función del sexo, pero aluden a que la muestra es pequeña. En resumen, este estudio, en el que más de la mitad de los pacientes son mujeres, muestra que hay recuperación de la lipotrofia y en proporción similar entre las 2 ramas de TAR que incluye LPV/r.

Hay menos datos en otras comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, menos frecuente en general en mujeres que en varones; también carecemos de datos diferenciales en toxicidad renal, hepática y ósea.

### Edad reproductiva y gestación

El 70% de las mujeres con infección por VIH se encuentra en edad fértil.

Es necesario preguntar a las pacientes por su deseo de maternidad, ya que en algunas series hasta el 84% de los embarazos en adolescentes y el 38% en mayores de 40 años son embarazos no planeados<sup>15</sup>. Hay que tener en cuenta, además, la interacción de los anticonceptivos orales con el TAR que, en la mayoría de los casos, obliga a utilizar un método anticonceptivo alternativo.

En todas las guías de TAR se resalta la necesidad de tratamiento de la mujer para disminuir la transmisión maternofetal. Entre las guías más recientes, para prevenir la transmisión perinatal, se encuentran las DHHS americanas, actualizadas a finales de marzo de 2014<sup>16</sup>.

Por todo lo reseñado se aconseja pautar tratamiento en caso de mujeres con VIH con deseo de gestación y en aquellas cuya anticoncepción no se pueda asegurar. Es precisamente en estos casos en los que las guías marcan la diferencia de tratamiento entre varones y mujeres, dada la diferencia en la seguridad fetal de los fármacos antirretrovirales.

Entre los fármacos de primera elección por su seguridad y eficacia en embarazadas que inician o continúan TAR, según las últimas guías, se encuentra LPV/r junto a 2 ITIAN.

En cuanto a la seguridad de LPV/r, esta se ratifica por la observación de similar prevalencia de defectos fetales al nacimiento entre expuestos y población general; según el Antiretroviral Pregnancy Registry<sup>17</sup>, la prevalencia de defectos al nacimiento entre los expuestos es del 2,4% (23 de 969; intervalo de confianza del 95%, 1,5-3,5) comparada con la prevalencia del 2,7% entre la población general estadounidense.

Los estudios farmacocinéticos realizados con LPV/r en embarazadas con las dosis habituales (400/100 mg 2 veces al día) han mostrado una disminución de la concentración plasmática del 30% respecto a adultos no gestantes; datos de experiencia clínica revelan que, si bien la mayoría de las mujeres embarazadas que toman LPV/r a dosis habituales tendría una concentración valle de LPV > 1 µg/ml, que es suficiente en pacientes *naïve*, estaría por debajo de la concentración inhibitoria mínima necesaria en pacientes pretratadas<sup>18,19</sup>. Por tanto, estos estudios sugieren que LPV/r se debe aumentar a 600/150 mg 2 veces al día en mujeres embarazadas en su segundo y tercer trimestre de gestación. Si no se aumentasen las dosis, las guías recomiendan un estrecho control virológico midiendo concentraciones de fármaco. Paterson et al<sup>20</sup> demostraron que es suficiente con añadir 1 comprimido pediátrico de LPV/r (100/25) a la dosis habitual en las gestantes. Pasley et al<sup>21</sup> han publicado recientemente los resultados de una revisión sistemática de estudios con LPV/r en gestantes; en la misma se incluyen 9 estudios que en total incluyeron a 2.675 mujeres gestantes. En los estudios que informaron de la CV plasmática

cerca del parto, las tasas de indetectabilidad (< 200 o < 1.000 copias/ml) fueron del 64 y el 97%, respectivamente. Se produjo parto pretérmino entre el 8 y el 25% y bajo peso al nacimiento en el 11-20%. La transmisión maternofetal apareció en el 0-3,3%. En el único estudio que incluye dosis mayores a las habituales, las tasas de transmisión se dieron con similar frecuencia.

Se han realizado estudios con LPV/r en monoterapia durante el embarazo<sup>22</sup>. En un estudio aleatorizado abierto en el que se comparó la concentración plasmática LPV en monoterapia en el momento del parto, esta fue sorprendentemente mayor que las concentraciones alcanzadas con triple terapia. Esta diferencia podría reflejar la mejor adherencia al tratamiento en el grupo de monoterapia. En este estudio, realizado en África<sup>22</sup>, que incluyó 105 mujeres gestantes sin TAR previo y que fueron aleatorizadas a triple terapia basada en LPV/r o monoterapia con LPV/r (n = 62), no se observó ninguna infección VIH entre los recién nacidos de madres que recibieron LPV/r en monoterapia y en solo 1 recién nacido de madre que recibió triple terapia.

Sobre la base de los resultados obtenidos en los estudios poscomercialización realizados por el Antiretroviral Pregnancy Registry, comentados anteriormente, en los que no se ha notificado un incremento del riesgo de defectos en el nacimiento por exposición a LPV/r en las más de 1.000 mujeres expuestas al fármaco durante el primer trimestre del embarazo, se ha modificado recientemente la ficha técnica de Kaletra, en la que se incluye "que es improbable un riesgo de malformación en humanos" y que, por tanto, "lopinavir puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario"<sup>23</sup>.

### Conflicto de intereses

La autora ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, ViiV Healthcare, AbbVie y Janssen. Ha recibido compensación económica por charlas de Janssen.

### Bibliografía

- Grupo de trabajo ONUSISA/OMS. Informe sobre la epidemia de Sida, 2012. Disponible en: <http://www.unaids.org/>
- Pérez-Ellías MJ, Murie A, Moreno A, Arazo P, Leal M, Navarro G, et al. Relevant changes in features at presentation among HIV infected women in the Spanish AIDS research network cohort (CoRis, 1996-2008). 18th International AIDS Conference. Vienna, July 18-23, 2010. Abstract CDC 0280.
- Disponible en: [http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/GraficosVIHSida\\_Junio2013.pdf](http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/GraficosVIHSida_Junio2013.pdf)
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Last updated May 1, 2014; Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adultand>
- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2014. Disponible en: <http://www.gesidaseimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>
- Hermes A, Squires K, Fredrick L, Martínez M, Pasley, Trinh R, et al. Metaanalysis of the safety, tolerability and efficacy of lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral therapy in HIV-1-infected women. *HIV Clin Trials*. 2012;13:308-23.
- Da Silva BA, Cohen D, Gibbs S, Marsh T, Grant D, Hairrell J, et al. Impact of gender on response to lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablets dosed QD or BID administered with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) in antiretroviral-naïve (ARV) subjects: results from study M05-730. Program and abstracts of the 17th International AIDS Conference. Mexico City, Mexico; August 3-8, 2008. Abstract TUPE0069.
- Smith KY, Camlin T, Mollan K, Venuto CS, Budhathochi C, Ma Q, et al. Outcomes by sex following treatment initiation with atazanavir plus ritonavir or efavirenz with abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine. *CID*. 2013;58:555-63.
- Umeh OC, Currier JS, Park JG, Cramer Y, Hermes AE, Fletcher CV. Sex differences in lopinavir and ritonavir pharmacokinetics among HIV-infected women and men. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:1665-73.
- Osler M, Stead D, Rebe K, Meintjes G, Boule A. Risk factors for and clinical characteristics of severe hyperlactaemia in patients receiving antiretroviral therapy: a case-control study. *HIV Med*. 2010;11:121-9.
- Van Griensven J, De Naeyer L, Mushi T, Ubarijoro S, Gashumba D, Gazille C, et al. Trans R high prevalence of lipotrophy among patients on stavudine-containing first-line antiretroviral therapy regimens in Rwanda. *Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:793-8.
- Mercier S, Gueye NF, Cournil A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I, et al. Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-1-infected adults on 4- to 9-year antiretroviral

- therapy in Senegal: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51: 224-30.
13. Bernardino JI, Pulido F, Martínez E, Arrizabalaga J, Domingo P, Portilla J, et al. Switching to lopinavir/ritonavir with or without abacavir/lamivudine in lipotrophic patients treated with zidovudine/abacavir/lamivudine. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1373-81.
  14. Martin A, Moore CL, Mallon PW, Hoy JF, Emery S, Belloso WH, et al. HIV lipodystrophy in participants randomised to lopinavir/ritonavir (LPV/r) +2-3 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + raltegravir as second-line antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8:e77138.
  15. Koenig LJ, Nesheim S, Abramowitz S. Adolescents with perinatally acquired HIV: emerging behavioral and health needs for long-term survivors. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23:321-7.
  16. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
  17. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989–31 July 2013. 2013 [consultado 5-3-2014]. Disponible en: <http://www.APRegistry.com>
  18. Khuong-Josses MA, Azerad D, Boussairi A, Ekoukou D. Comparison of lopinavir level between the two formulations (soft-gel capsule and tablet) in HIV-infected pregnant women. *HIV Clin Trials.* 2007;8:254-5.
  19. Bouillon-Pichault M, Jullien V, Azria E, Pannier E, Firtion G, Krivine A, et al. Population analysis of the pregnancy-related modifications in lopinavir pharmacokinetics and their possible consequences for dose adjustment. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1223-32.
  20. Patterson KB, Dumond JB, Prince HA, Jenkins AJ, Scarsi KK, Wang R, et al. Pharmacokinetics of the lopinavir/ritonavir tablet in HIV-infected pregnant women: a longitudinal investigation of protein bound and unbound drug exposure with empiric dosage adjustment. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA; February 27–March 2, 2011.
  21. Pasley MV, Martínez M, Hermes A, D'Amico R, Niluis A. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir during pregnancy: a systematic review. *AIDS Rev.* 2013;15:38-48.
  22. Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Delmas S, Rouzioux C, Hirt D, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a nucleoside analogue-sparing strategy to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: the ANRS 135 PRIMEVA phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2013;57:891-902.
  23. Kaletra 200/50 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha técnica. Revisión 04/2014. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>