

GENÉTICA EL CIBERER Y EL CNAG UNEN FUERZAS EN LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

El análisis de 116 exomas será útil en 24 enfermedades raras

→ La secuenciación y el análisis de 116 exomas correspondientes a casos de 24 enfermedades raras o grupos de patologías permitirá descubrir

nuevos genes responsables de enfermedades mitocondriales, metabólicas hereditarias, neuromusculares y neurosensoriales.

Javier Granda Revilla Barcelona
El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (Ciberer), dependiente del Instituto de Salud Carlos III, y el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG) -en el Parque Científico de Barcelona- han iniciado una colaboración para la secuenciación y análisis de 116 exomas correspondientes a casos de 24 enfermedades raras o grupos de patologías. El objetivo es descubrir nuevos genes responsables de enfermedades

Hay aproximadamente 6.000 enfermedades raras descritas y además son graves, pero apenas en la mitad se conoce realmente la mutación causante

mitocondriales, metabólicas hereditarias, neuromusculares y neurosensoriales.

El CNAG, como centro de secuenciación genómica de referencia, dispone de la

tecnología más avanzada en este campo, lo que permite la realización de secuenciaciones de genomas y exomas a gran escala. Por su parte, el Ciberer coordina los esfuerzos de 60 grupos diferentes dedicados al estudio de enfermedades poco frecuentes, aquellas cuya prevalencia es inferior a cinco casos por cada 10.000 individuos.

"Son enfermedades, en general, poco conocidas para el público. Pero, en su totalidad, tienen un impacto

Es difícil seleccionar cuál de estos 20.000 cambios que se han descrito está verdaderamente implicado en la patología

elevado: son muchas, hay aproximadamente 6.000 descritas y además suelen ser graves, pero apenas en la mitad se conoce realmente la mutación causante", ha re-



Mónica Bayés, del CNAG, en Barcelona.

cordado Mónica Bayés, gerente de programas del CNAG y responsable de colaboraciones externas del centro.

Por este motivo, el Ciberer ha puesto en marcha una iniciativa para identificar las numerosas enfermedades en las que se ignora el defecto genético. Como ha indicado la investigadora, "la tecnología de secuenciación ha evolucionado en los últimos tiempos y permite secuenciar ahora de forma rápida y relativamente barata todo el genoma y el exoma".

que codifica las proteínas en el conjunto del genoma (apenas un 1-2 por ciento del total) con un protocolo de captura, se secuencian el exoma. Posteriormente se han revisado los resultados con los estándares requeridos y se ha comparado la secuencia de un determinado individuo con el genoma de referencia.

Variantes

"Tras compararlo, identificamos las variantes. La sorpresa es que hay miles de ellas respecto al genoma de referencia: cada uno de nosotros tenemos 20.000 sólo en los genes. Y muchas alteran la proteína porque cambian un aminoácido o hacen que la proteína sea más corta, pero no influyen en la función. Sin embargo, es más difícil seleccionar cuál de estos 20.000 cambios está verdaderamente implicado en la patología. Nosotros lo hemos hecho en todos los individuos y hemos comenzado a realizar unos filtrados en estos cambios, para saber cuáles realmente causan un efecto deletéreo y potencialmente patogénico sobre la proteína; y cuáles, además, no han sido descritos antes".

Técnicas previas

El procedimiento que se realizaba hasta ahora comenzaba cuando el clínico detectaba una serie de síntomas y, en función de lo encontrado en la literatura médica, determinaba que el síndrome podría deberse a mutaciones en unos genes en concreto, que eran secuenciados. Ahora, la tecnología permite la secuenciación del genoma completo para comprobar qué genes están mutados.

"El Ciberer, en esta convocatoria, ha propuesto abordar una serie de enfermedades raras con estos nuevos métodos, en estudios piloto en 160 pacientes: el gen más obvio ya se ha revisado y se ha visto que no estaba mutado, por lo que con la nueva tecnología de secuenciación revisaremos todos los genes, tratando de identificar la mutación en el mayor número de casos posibles".

El proyecto, dirigido por Ivo Gut, director del CNAG, acaba de finalizar su fase experimental y de análisis primario de los datos. Tras seleccionar los genes y la parte

Clasificación por sistemas del sistema		Biotina 20 mg N-1097	Biotina 20 mg N-215	Fluoxo 16-1312
Enfermedades infecciosas e inmunológicas				
Poco frecuente	Interferón alfa	2,0 (12%)	27,0 (93%)	0,0 (0%)
Tratamiento del metabolismo y de la nutrición				
Poco frecuente	Aumento de apetito	10,0 (49%)	11,0 (44%)	1,0 (4%)
Tratamiento psiquiátrico				
Poco frecuente	Ansiedad	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Insomnio	2,0 (12%)	4,0 (17%)	0,0 (0%)
Tratamiento del oído y del labirinto				
Poco frecuente	Diarrea	2,0 (12%)	27,0 (93%)	0,0 (0%)
	Vértigo	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
Tratamiento cardíaco				
Poco frecuente	Biquina reactiva anérgica	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Arritmia sinusal	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Fibrilación paroxística	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Disturbo de conducción del nodo AV	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
Tratamiento del sistema nervioso				
Frecuente	Sonolencia	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Cefalea	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Mareo	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
Tratamiento respiratorio, torácico y mediastínico				
Poco frecuente	Diarrea	2,0 (12%)	27,0 (93%)	0,0 (0%)
	Intolerancia a los azúcares	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Sensación de calor	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
Tratamiento gastrointestinal				
Poco frecuente	Dolor abdominal superior	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Dolor abdominal inferior	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Acidosis	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Nauseas/gástricas	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Diarrea	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Sensación de frío	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Dorazón	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Escalofríos	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
Tratamiento de la piel y del tejido subcutáneo				
Poco frecuente	Picor	2,0 (12%)	4,0 (17%)	0,0 (0%)
Tratamiento general y alteraciones en el lugar de administración				
Poco frecuente	Fatiga	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Sed	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Reacción de una inyección postoperatoria	2,0 (12%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Fiebre	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Arteria	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
Exposiciones complementarias				
Poco frecuente	Aumento de Glicemia glicémica postprandial	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Aumento de Almidón amilasa sérica	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Aumento de Aspartato aminotransferasa	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Aumento de creatinina sérica	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Aumento de triglicéridos plasmáticos	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
	Aumento de urea	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Sección de la lista de medicamentos de referencia de la Unión Europea. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos. **4. DATOS FARMACÉUTICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **4.2. Posología y forma de administración:** Ver el prospecto. **5. DATOS FARMACÉUTICOS:** **5.1. Composición:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.2. Descripción:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.3. Características:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.4. Condiciones especiales de conservación:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.5. Precauciones especiales de conservación:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.6. Fecha de la revisión del texto:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.7. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.8. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.9. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.10. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.11. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.12. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.13. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.14. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.15. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.16. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.17. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.18. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.19. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.20. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.21. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.22. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.23. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.24. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.25. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.26. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.27. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.28. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.29. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.30. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.31. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.32. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.33. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.34. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.35. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.36. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.37. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.38. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.39. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.40. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.41. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.42. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.43. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.44. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.45. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.46. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.47. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.48. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.49. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.50. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.51. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.52. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.53. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.54. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.55. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.56. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.57. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.58. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.59. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.60. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.61. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.62. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.63. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.64. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.65. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.66. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.67. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.68. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.69. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.70. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.71. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.72. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.73. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.74. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.75. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.76. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.77. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.78. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.79. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.80. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.81. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.82. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.83. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.84. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.85. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.86. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.87. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.88. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.89. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.90. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.91. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.92. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.93. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.94. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.95. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.96. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.97. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.98. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.99. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.100. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.101. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.102. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.103. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.104. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.105. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.106. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.107. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.108. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.109. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.110. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.111. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.112. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.113. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.114. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.115. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.116. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.117. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.118. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.119. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.120. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.121. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.122. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.123. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.124. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.125. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.126. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.127. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.128. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.129. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.130. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. **5.131. Fecha de la autorización de comercialización:** Biotina 20 mg N-1097, Biotina 20 mg N-215, Fluoxo 16-1312. <