



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

SAQUINAVIR

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agente antiviral
Código ATC: J05AE01.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción: La proteasa del VIH es una enzima viral necesaria para la división específica de las poliproteínas virales gag y gag-pol. Saquinavir inhibe selectivamente la proteasa del VIH, por lo que impide la formación de partículas infecciosas y maduras del virus.

Actividad antiviral in vitro: Saquinavir presenta actividad antiviral contra un panel de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH-1 con valores característicos de la CE50 y CE90 dentro del rango de 1-10 nM y 5-50 nM respectivamente, sin diferencias aparentes entre los subtipos B y no-B. La correspondiente CE50 ajustada al suero (50 % suero humano) varió de 25-250 nM. Aislados clínicos del VIH-2 presentaron valores de la CE50 dentro del rango de 0,3-2,4 nM.

3.2. Farmacocinética

El saquinavir se metaboliza completamente por la CYP3A4. El ritonavir inhibe el metabolismo de saquinavir y por ello incrementa (potencia) los niveles en plasma de saquinavir.

Absorción: En pacientes adultos infectados por el VIH, saquinavir en combinación con ritonavir a dosis de 1000-100 mg, dos veces al día, suministra una exposición sistémica similar o mayor que la alcanzada con 1200 mg de saquinavir en cápsulas blandas, tres veces al día, durante un periodo de 24 horas. La farmacocinética de saquinavir es estable durante tratamientos prolongados.

La media de la biodisponibilidad absoluta es de un 4 % (CV 73 %, rango: 1 % a 9 %).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Biodisponibilidad: Se piensa que la baja biodisponibilidad es debida a una combinación de una absorción incompleta y un amplio efecto primer paso. El pH gástrico ha mostrado ser solo un componente menor en el gran incremento de la biodisponibilidad vista cuando se administra con la comida. La biodisponibilidad absoluta de saquinavir administrado de forma conjunta con ritonavir no se ha establecido en humanos.

Distribución en adultos: Saquinavir se reparte extensamente en los tejidos. Tras la administración de una dosis intravenosa de 12 mg de saquinavir, el volumen de distribución medio, en estado de equilibrio estacionario, fue de 700 L (CV 39 %). Se ha demostrado que aproximadamente el 97 % de saquinavir se une a proteínas plasmáticas hasta 30 µg/ml. Las concentraciones de saquinavir en el fluido cerebroespinal, en dos pacientes que recibieron 600 mg, tres veces al día, fueron insignificantes cuando se compararon con las correspondientes concentraciones del mismo en las muestras de plasma.

Biotransformación y eliminación en adultos: Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos han mostrado que el citocromo P450, mediante la isoenzima específica CYP3A4, es el responsable de más del 90 % del metabolismo hepático de saquinavir. Sobre la base de estudios in vitro, saquinavir se metaboliza rápidamente a un rango de compuestos inactivos mono- y dihidroxilados.

En un estudio de balance de masa usando 600 mg de ¹⁴C-saquinavir (n = 8) se recuperó en heces y orina, respectivamente, el 88 % y el 1 % de la administración oral marcada radiactivamente, dentro de los 4 días de la dosificación. En un estudio adicional, se administró por vía intravenosa 10,5 mg de ¹⁴C-saquinavir a 4 sujetos, se recuperó en heces y orina, respectivamente, el 81 % y el 3 % de la administración intravenosa marcada radiactivamente, dentro de los 4 días de la dosificación. El 13 % de saquinavir circulante en plasma se presentó como compuesto inalterado tras la administración oral y la parte restante como metabolitos. Tras la administración intravenosa, el 66 % de saquinavir circulante se presentó como compuesto inalterado y la parte restante como metabolitos, sugiriendo que saquinavir sufre un amplio metabolismo de primer paso. Los experimentos in vitro han demostrado que el metabolismo hepático de saquinavir se satura a concentraciones superiores a los 2 µg/ml.

El aclaramiento sistémico de saquinavir fue alto, 1,14 L/h/Kg (CV 12 %), ligeramente superior al flujo plasmático hepático, y constante después de dosis intravenosas de 6, 36 y 72 mg. El tiempo medio de permanencia de saquinavir fue de 7 horas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Poblaciones especiales

Efecto del sexo tras el tratamiento con saquinavir-ritonavir: Se observaron diferencias según el sexo en el estudio de bioequivalencia que comparaba saquinavir 500 mg comprimidos recubiertos con película con saquinavir 200 mg cápsulas duras, ambos en combinación con ritonavir. En dicho estudio las mujeres presentaron mayor exposición a saquinavir que los hombres (incrementos por término medio del 56 % del AUC y del 26 % de la C_{max}). No se dieron pruebas de que la edad y el peso corporal puedan explicar las diferencias entre ambos sexos en este estudio. Los datos limitados provenientes de ensayos clínicos controlados realizados con el régimen posológico aprobado no indican que existan diferencias importantes en el perfil de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres.

Pacientes con insuficiencia hepática: Se estudió el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética en el estado de equilibrio de saquinavir-ritonavir (1000 mg-100 mg dos veces al día durante 14 días) en 7 pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática moderada (Grado B de Child Pugh de 7 a 9 puntos). El estudio incluyó un grupo control formado por 7 pacientes infectados por VIH con función hepática normal igualados a los pacientes con insuficiencia hepática en cuanto a edad, sexo, peso y consumo de tabaco. En pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática moderada, los valores medios (% del coeficiente de variación entre paréntesis) del AUC₀₋₁₂ y la C_{máx} de saquinavir fueron 24,3 (102%) µg·h/ml y 3,6 (83%) µg/ml, respectivamente. Los valores correspondientes en el grupo control fueron 28,5 (71%) µg·h/ml y 4,3 (68%) µg/ml. La media geométrica de los porcentajes (proporción entre los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática respecto a los pacientes con función hepática normal) fue de 0,7 (intervalo de confianza del 90%: 0,3 - 1,6) tanto para el AUC₀₋₁₂ como para la C_{máx}, lo que sugiere una reducción de aproximadamente el 30% en la exposición farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Los resultados se basan en concentraciones totales (unidas a proteínas y no unidas). No se han calculado las concentraciones de la fracción libre en el estado de equilibrio. En base a datos limitados, no parece estar justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población.

Pacientes pediátricos: Se dispone de información farmacocinética en el estado estacionario procedente de pacientes pediátricos infectados por VIH. En este estudio, 5 pacientes tenían menos de 2 años y 13 entre 2 a menos de 6 años, y recibieron 50 mg/kg de saquinavir bid (sin exceder 1000 mg bid) potenciado con 3 mg/kg de ritonavir en pacientes con un peso que oscilaba desde 5 hasta <15 kg o





con 2,5 mg/kg en pacientes con un peso que oscilaba desde 15 hasta 40 kg (sin exceder 100 mg bid). Dieciséis de 18 niños no pudieron tragar las cápsulas duras de saquinavir y recibieron la medicación abriendo las cápsulas y mezclando el contenido con diferentes vehículos.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Saquinavir fue bien tolerado en los estudios de toxicidad oral, aguda y crónica, llevados a cabo en ratones, ratas, perros y monos.

Los estudios de mutagenicidad y genotoxicidad, con y sin activación metabólica cuando sea apropiado, han mostrado que saquinavir no tiene actividad mutagénica in vitro ni en células bacterianas (test de Ames) ni en células de mamífero (ensayo V79/HPRT de pulmón de hámster chino). Saquinavir no provoca daño cromosómico in vivo en el ensayo de micronúcleos en ratón ni in vitro en linfocitos de sangre periférica humana y tampoco provoca daño in vitro ni en el ADN primario ni en el ensayo de síntesis de ADN no programada.

La administración de mesilato de saquinavir durante un periodo de 96 a 104 semanas a ratas y ratones no ha mostrado evidencia de la existencia de actividad carcinogénica. La fertilidad y el desarrollo peri- y postnatal no se vieron afectados ni se observaron efectos embriotóxicos - teratógenos en ratas o conejos a exposiciones plasmáticas inferiores a las alcanzadas en humanos a la dosis clínica recomendada de saquinavir potenciado con ritonavir. Los estudios de distribución en estas especies mostraron que la transferencia placentaria de saquinavir es baja (menor del 5 % de las concentraciones plasmáticas maternas).

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1, en asociación con ritonavir y otros antirretrovirales.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Dosis de Saquinavir: 1000 mg con 100 mg de Ritonavir, dos veces al día simultáneamente y dos horas después de una comida, en asociación con otros antirretrovirales.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

Las cápsulas de saquinavir deben tragarse enteras y tomarse al mismo tiempo que ritonavir, dos horas después de la comida





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de dosis en pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática leve. En base a datos limitados, no parece estar justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población. Saquinavir-ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática descompensada.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y actividad de saquinavir potenciado con ritonavir en pacientes menores de 2 años de edad infectados por VIH. No se han podido establecer recomendaciones de dosis que sean eficaces para pacientes pediátricos de 2 años de edad o mayores y que estén por debajo del umbral de riesgo para la prolongación del intervalo QT y PR.

Adultos mayores de 60 años: La experiencia con saquinavir en adultos mayores de 60 años es limitada.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy frecuentes: Disminución en el recuento de plaquetas.

Frecuentes: Anemia, disminución de hemoglobina, disminución en el recuento de linfocitos, disminución en el recuento de células sanguíneas blancas.

Poco frecuentes: Neutropenia.

Frecuencia no conocida: Aumento de hemorragias que incluyen hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en pacientes hemofílicos tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, anorexia.

Frecuentes: Vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor supraabdominal, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, eructo, flatulencia, labios secos, heces blandas.

Poco frecuentes: Pancreatitis. Aumento del apetito

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la lipoproteína de baja densidad.

Frecuentes: Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de amilasa en sangre.

Poco frecuentes: Hepatitis, ictericia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento de colesterol en sangre, aumento de triglicéridos en sangre.

Frecuentes: Diabetes mellitus, anorexia, aumento del apetito.

Poco frecuentes: Pérdida de apetito.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Aumento de creatinina en sangre.

Poco frecuentes: Insuficiencia renal.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Prolongación del QT y del PR

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Disminución de la libido, trastorno del sueño, parestesia, neuropatía periférica, vértigo, disgeusia, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: Somnolencia, convulsiones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Espasmos musculares.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Alopecia, piel seca, eczema, lipoatrofia, prurito, sarpullido.

Poco frecuentes: Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bullosa.





Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Alteración visual.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga, aumento del tejido graso, malestar.

Poco frecuentes: Ulceración de la mucosa.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Saquinavir se metaboliza a través del citocromo P450, con la isoenzima específica CYP3A4, responsable del 90 % del metabolismo hepático. Asimismo, estudios in vitro han puesto de manifiesto que saquinavir actúa como sustrato e inhibidor de la glicoproteína P (gpP). Por tanto, los medicamentos que compartan esta misma vía metabólica o que modifiquen la actividad del CYP3A4 y/o la actividad de la gpP, podrían modificar la farmacocinética del saquinavir. De modo similar, el saquinavir podría también, a su vez, modificar la farmacocinética de otros medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 o de la gpP.

Ritonavir puede afectar a la farmacocinética de otros medicamentos porque es un potente inhibidor del CYP3A4 y la gpP. Por lo tanto, cuando saquinavir se administra en combinación con ritonavir, se deben tener en consideración los efectos potenciales del ritonavir sobre otros medicamentos.

En base al hallazgo de la prolongación de los intervalos QT y PR dependientes de la dosis en voluntarios sanos que recibieron saquinavir-ritonavir, pueden producirse efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT y PR. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de saquinavir potenciado con ritonavir con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o PR. No se recomienda la combinación de saquinavir-ritonavir con fármacos que aumenten la exposición a saquinavir y debe evitarse cuando existan alternativas terapéuticas disponibles. Interacciones CYP3A4: Saquinavir podría interactuar y modificar la farmacocinética de otros fármacos sustratos del CYP3A4 y/o P-gp por lo que se debe utilizar con precaución. Inversamente, otros fármacos que inducen CYP3A4 también podrían reducir las concentraciones plasmáticas de saquinavir. Puede ser necesario monitorizar la concentración plasmática de saquinavir.

Se ha demostrado que dosis mayores de ritonavir a las recomendadas, se asocian con un aumento en la incidencia de reacciones adversas. La administración





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

concomitante de saquinavir y ritonavir ha ocasionado reacciones adversas graves, principalmente cetoacidosis diabética y alteraciones hepáticas, especialmente en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

El uso concomitante de saquinavir potenciado y tipranavir, administrados de forma conjunta con bajas dosis de ritonavir en un régimen doblemente potenciado, produce un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de saquinavir. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de saquinavir potenciado y tipranavir, administrados a su vez de forma conjunta con bajas dosis de ritonavir.

Se debe tener precaución si se utiliza saquinavir-ritonavir con atorvastatina, que se metaboliza en menor grado por el CYP3A4. En esta situación se debe valorar una reducción de la dosis de atorvastatina. Si estuviera indicado el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina con una monitorización cuidadosa.

Se deben utilizar métodos alternativos o adicionales cuando se empleen anticonceptivos orales a base de estrógenos, debido a que la concentración del etinil estradiol puede disminuir cuando se administra junto con saquinavir-ritonavir.

No se recomienda el uso concomitante de saquinavir potenciado y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

Se ha demostrado que la combinación de saquinavir y ritonavir con efavirenz se asocia con un aumento del riesgo de toxicidad hepática; cuando saquinavir y ritonavir se no se puede evitar la administran conjunta con efavirenz se debe monitorizar la función hepática.

8. ADVERTENCIAS

8.1. Generales

Saquinavir no puede administrarse como único inhibidor de la proteasa, debe administrarse únicamente en combinación con ritonavir.

Los pacientes deben ser informados de que saquinavir no cura la infección por el VIH y que, por tanto, pueden continuar contrayendo enfermedades asociadas a la infección por el VIH avanzada, incluyendo las infecciones oportunistas. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión. Asimismo, se debe advertir a los





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

pacientes que pueden experimentar reacciones adversas asociadas a la medicación administrada de forma conjunta.

Debido a que la magnitud de la prolongación del QT y del PR aumenta cuando aumentan las concentraciones de saquinavir, no debe excederse la dosis recomendada de saquinavir potenciado con ritonavir.

Las mujeres y los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles de presentar efectos en el intervalo QT y/o PR asociados a los medicamentos.

8.2. Embarazo

La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada: en raras ocasiones se han notificado malformaciones congénitas, defectos de nacimiento y otros trastornos (sin malformación congénita) en mujeres embarazadas que habían recibido saquinavir en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Sin embargo, los datos disponibles hasta el momento no son suficientes y no identifican riesgos específicos en el feto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

No hay datos de laboratorio, a nivel animal o humano, sobre la secreción de saquinavir en la leche materna. Antes de recibir saquinavir se debe interrumpir la lactancia, ya que no puede evaluarse el potencial de reacciones adversas debidas a saquinavir en lactantes. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no comiencen la lactancia bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Se ha establecido que las madres infectadas por el VIH no deben amamantar a sus hijos debido al riesgo de transmisión de la infección.

9. PRECAUCIONES

Realizar ECG antes y durante el tratamiento con saquinavir- ritonavir.

Pacientes con hemofilia, diabetes mellitus e hiperglicemia.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada.

10. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
- Niños menores de 18 años.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- No debe administrarse simultáneamente con fármacos cuyo metabolismo es a través de la isoenzima CYP3A4 del Citocromo P450.
- Insuficiencia hepática severa.

Está contraindicado en pacientes con:

- prolongación del QT congénita o adquirida confirmada
- alteraciones electrolíticas, particularmente hipopotasemia no corregida
- bradicardia clínicamente relevante
- insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con fracción de eyección del ventrículo
- izquierdo reducida
- antecedentes de arritmias sintomáticas
- tratamiento concomitante con cualquiera de los siguientes fármacos, los cuales pueden
- interaccionar dando lugar a efectos adversos potencialmente mortales - fármacos que prolongan el intervalo QT y/o PR - midazolam administrado por vía oral, triazolam (riesgo de sedación prolongada o incrementada, depresión respiratoria), simvastatina, lovastatina (mayor riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiólisis), alcaloides del cornezuelo de centeno (p.ej. ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, y metilergonovina) (riesgo de toxicidad aguda del cornezuelo de centeno), rifampicina (riesgo de toxicidad hepatocelular grave), quetiapina (riesgo de coma).

11. SOBREDOSIS

11.1. Signos y síntomas

La experiencia acerca de la sobredosis con saquinavir es limitada. Mientras que la sobredosis aguda o crónica con saquinavir no provocó complicaciones importantes, en combinación con otros inhibidores de la proteasa se han observado signos y síntomas de sobredosis tales como debilidad general, fatiga, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida del pelo, sequedad de boca, hiponatremia, pérdida de peso e hipotensión ortostática. No existe un antídoto específico para la sobredosis con saquinavir.

11.2. Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis con saquinavir debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo la monitorización de las constantes vitales y del ECG y la vigilancia del estado clínico del paciente. Si fuera necesario, se considerará evitar una mayor absorción. Es probable que la diálisis no resulte útil





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

para una eliminación significativa del fármaco debido a la fuerte unión de saquinavir a proteínas.

12. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

Se ha establecido que las madres infectadas por el VIH no deben amamantar a sus hijos debido al riesgo de transmisión de la infección.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la formula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

