



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>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PREGABALINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos
Código ATC: N03AX16

3.1. Farmacodinamia:

La pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (ácido (S)-3-(aminometil)-5- metilhexanoico).

Mecanismo de acción

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína alfa 2- delta) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central.

Eficacia clínica y seguridad

Dolor neuropático

Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. Se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del período de tratamiento.

En tratamientos hasta por 13 semanas, se utilizó pregabalina con dos administraciones al día (BID) con una duración de hasta 8 semanas y con tres administraciones al día (TID). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Como tratamiento complementario en epilepsia, se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento, con administraciones de dos o tres veces al día. Así mismo, pregabalina tuvo un perfil de seguridad y tolerabilidad similar a lamotrigina y no fue inferior en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses, cuando se administró por un periodo de 56 semanas, dos veces al día (BID) como monoterapia en pacientes epilépticos recientemente diagnosticados.



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>

3.2. Farmacocinética:

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilépticos y pacientes con dolor crónico.

Absorción:

La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral se estima que es mayor o igual 90% y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la C_{max} de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el t_{max} de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción.

Distribución:

En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación:

La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

Eliminación:

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina. Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (<20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.





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>

Alteración renal:

El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis.

Alteración hepática:

Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad.

3.3. Información preclínica sobre seguridad:

En estudios de toxicidad de dosis múltiples en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones >5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

En estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Atraviesa la placenta y está presente en la leche de ratas lactantes.

No fue teratógena en ratones, ratas ni en conejos. Hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En los estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías de ratas a exposiciones >2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos





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>

reproductores masculinos en ratas. Estos efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

No se demostró mutagenicidad ni carcinogenicidad a dos años de estudios.

4. INDICACIONES:

Tratamiento anticonvulsivante en aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos anticonvulsivantes

Tratamiento del dolor neuropático en pacientes refractarios al tratamiento de base.

Tratamiento de la fibromialgia.

5. POSOLOGIA:

5.1. Dosis Adulto:

Tratamiento anticonvulsivante en aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos anticonvulsivantes: Adultos: 300 - 600 mg/ día repartido dos veces al día.

Tratamiento del dolor neuropático refractarios al tratamiento de base: Adultos: 150 a 600 mg/día repartido dos veces al día.

En fibromialgia: Adultos: 150 mg diarios (repartidos en dos dosis de 75 mg) con aumentos progresivos según la evolución clínica; hasta un máximo de 450 mg/día (repartidos en dos dosis de 225 mg).

5.2. Dosis máxima:

En epilepsia y dolor neuropático: 600 mg/día.

En fibromialgia: 450 mg diarios (repartidos en 2 dosis de 225 mg)

5.3. Dosis en pacientes especiales:

Insuficiencia renal:

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (Clcr), tal y como se indica en la Tabla 1, obtenida aplicando la fórmula siguiente:

En hombres:

$$\text{Aclaramiento Creatinina (mL/min)} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} \text{ entre } 72 \times \text{Creatinina en sangre (mg/dL)}$$





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>

En mujeres:

Aclaramiento Creatinina (mL/min) = $(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} \text{ entre } 72 \times$
Creatinina en sangre (mg/dL) x 0,85

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo con la función renal

Aclaramiento de creatinina (Clcr) (ml/min)	Dosis diaria total de pregabalina		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
mayor o igual 60	150	600	Dos o tres veces al día
mayor o igual 30 - < 60	75	300	Dos o tres veces al día
mayor o igual 15 - < 30	25-50	150	Una o dos veces al día
<15	25	75	Diario
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg):	25	10	Dosis única*

* La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Ancianos:

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina de acuerdo con su función renal.

5.4. Modo de empleo o forma de administración:

En el dolor neuropático, el tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

En la epilepsia, la dosis máxima que se puede alcanzar, después de un intervalo de una semana de iniciado el tratamiento, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina:

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.





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>

6. REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

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

Infecciones e infestaciones.

Poco frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático.

Frecuentes: Equimosis

Poco frecuentes: Anemia, eosinofilia, anemia hipocrómica, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.

Raras: Neutropenia, mielofibrosis, policitemia, protrombinemia, purpura, trombocitemia.

Trastornos gastrointestinales.

Frecuentes: Vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, flatulencia

Poco frecuentes: Distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, sialorrea, hipoestesia oral.

Raras: Ascitis, pancreatitis, disfagia.

Frecuencia no conocida: Glositis, diarrea, náuseas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.

Frecuentes: Aumento del apetito.

Poco frecuentes: Anorexia, hipoglucemia.

Raras: Disminución de la tolerancia a la glucosa, cristaluria por uratos.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, disuria.

Raras: Insuficiencia renal, oliguria.

Frecuencia no conocida: Retención urinaria





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 cardiovasculares.

Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, rubefacción, sofocos, hipotensión, hipertensión.

Raras: Taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia sinusal, frialdad periférica.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia cardiaca congestiva, prolongación del intervalo QT.

Trastornos psiquiátricos.

Frecuentes: Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, libido disminuida, desorientación, insomnio.

Poco frecuentes: Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, libido aumentada, anorgasmia, apatía.

Raras: Desinhibición, estado de ánimo elevado

Frecuencia no conocida: Agresión

Trastornos del sistema nervioso

Muy Frecuentes: Mareos, somnolencia

Frecuentes: Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo, cefalea.

Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclono, hiperactividad psicomotora, ageusia, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, trastorno del habla, hiporreflexia, hipoestesia, amnesia, hiperestesia, sensación de ardor.

Raras: Hipocinesia, parosmia, disgrafía.

Frecuencia no conocida: Pérdida de conciencia, daño mental progresivo, convulsiones, malestar general.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Poco frecuentes: Disnea, sequedad nasal.

Raras: Epistaxis, sensación de opresión en la garganta tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos.

Frecuencia no conocida: Edema pulmonar.





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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Poco frecuentes: Fasciculaciones musculares, edema articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, rigidez muscular.

Raras: Rabdomiolisis, espasmo cervical, dolor de cuello

Trastornos del oído y laberinto.

Frecuentes: Vértigo.

Poco frecuentes: Hiperacusia.

Trastornos oculares.

Frecuentes: Visión borrosa, diplopía.

Poco frecuentes: Alteración de la visión, edema ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopia, ojo seco, aumento del lagrimeo.

Raras: Pérdida de la visión periférica, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, ftopsia, irritación ocular, midriasis, estrabismo, brillo visual.

Frecuencia no conocida: Perdida de la visión, queratitis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama.

Frecuentes: Disfunción eréctil.

Poco frecuentes: Eyaculación retardada, disfunción sexual.

Raras: Amenorrea, secreción mamaria, dolor de mama, dismenorrea, aumento de tamaño de la mama.

Frecuencia no conocida: Ginecomastia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Poco frecuentes: Erupción papular, hiperhidrosis.

Raras: Urticaria, sudor frío.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens Johnson, prurito.

Trastornos del sistema inmunológico.

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad con angioedema

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Frecuentes: Marcha anormal, sensación de embriaguez, fatiga, edema periférico, edema, aumento de peso.

Poco frecuentes: Caídas, opresión en el pecho, astenia, sed, dolor, sensación anormal, escalofríos, creatinfosfoquinasa elevada en sangre, alanina





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>

aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, recuento disminuido de plaquetas.

Raras: Edema generalizado, pirexia, hiperglicemia, hipopotasemia, leucopenia, creatinina elevada en sangre, disminución de peso.

Frecuencia no conocida: Edema facial

7. INTERACCIONES:

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), y no se une a las proteínas plasmáticas, es poco probable que su farmacocinética pueda ser afectada por otros agentes a través de interacciones metabólicas, unión a las proteínas o desplazamiento.

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes en tratamiento con pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

Se demostró tanto In vitro como in vivo que es poco probable que pregabalina participe en interacciones farmacocinéticas significativas. En concreto, no hay interacciones farmacocinéticas entre pregabalina y los siguientes fármacos antiepilépticos: carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital y topiramato. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pregabalina. La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética y en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

8.1 Generales

La suspensión brusca del tratamiento puede desencadenar status epiléptico o la reaparición de convulsiones con los consecuentes riesgos para el paciente.

En algunos pacientes se han presentado síntomas tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han reportado las siguientes reacciones adversas: insomnio, cefalea, náusea, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor,





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>

hiperhidrosis y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

La influencia de pregabalina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo, se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen estos signos durante el tratamiento antiepiléptico con pregabalina. Se debe realizar control periódico del funcionalismo hepático, renal y hematológico.

En pacientes de edad avanzada con función cardiovascular comprometida, pacientes con antecedentes de abuso de sustancias.

Pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de dosis de los medicamentos hipoglucemiantes.

Ante la aparición de síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o alteración de las vías respiratorias superiores, que hagan sospechar una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Ante la aparición de reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Pregabalina se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de pregabalina en recién nacidos/lactantes.





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>

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, hipertensión, embarazo, lactancia.

10. SOBREDOSIS:

10.1. Signos y síntomas

Los signos y síntomas notificados con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis por pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud, en raras ocasiones se han notificado casos de coma.

10.2. Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario.

11. TEXTO DE ESTUCHE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Este producto puede causar somnolencia, durante su administración evite actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

No suspenda este producto sin la indicación de su médico tratante

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas, ni sedantes.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

