



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CILOSTAZOL

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antitrombóticos. Inhibidor de la agregación plaquetaria, excl. heparina.

**Código ATC:** B01AC23.

### 3.1. Farmacodinamia

El cilostazol es un agente quinolinona-derivado empleado para el manejo sintomático de la claudicación intermitente. Aunque no se conoce con bien su mecanismo de acción, se cree que es debido a la inhibición selectiva de la enzima fosfodiesterasa III y al consecuente aumento de las concentraciones de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) en las plaquetas y vasos sanguíneos que conduce, respectivamente, a la inhibición de la agregación plaquetaria y a una vasodilatación arterial.

La experiencia clínica revela que en pacientes con claudicación intermitente el tratamiento con cilostazol mejora significativamente la capacidad para recorrer mayores distancias sin presentar dolor.

Al igual que otros inhibidores de fosfodiesterasa III, el cilostazol ejerce a nivel cardiaco efecto inotrópico y cronotrópico positivo.

### 3.2. Farmacocinética

Luego de su administración oral el cilostazol se absorbe lentamente generando concentraciones plasmáticas pico en 2 - 4 horas, un efecto antiagregante plaquetario apreciable en 3 - 6 horas y una respuesta terapéutica óptima (con la dosificación continua) en 2 - 4 semanas. En algunos pacientes puede requerir hasta 12 semanas. Su coincidencia en el tracto gastrointestinal con alimentos ricos en grasa incrementa su biodisponibilidad en un 25% y su concentración sérica pico en un 95%.

Se une a proteínas plasmáticas en un 95-98% y se desconoce si atraviesa la placenta o si se excreta en la leche materna. Se metaboliza extensamente en el hígado vía citocromo P-450, principalmente a través de CYP3A4 y en menor grado mediante CYP2C19, dando lugar a 2 productos (3, 4-deshidro-cilostazol y 4'-trans-hidroxi cilostazol) con actividad farmacológica significativa que son posteriormente





## 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>

transformados parcialmente en metabolitos inactivos y eliminados en un 74% por la orina y el resto con las heces.

La vida media de eliminación (del cilostazol y sus metabolitos) es de 11 - 13 horas.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

En ratas y ratones no hubo evidencias de potencial carcinogénico asociado al cilostazol en los ensayos respectivos.

En las pruebas de mutagenicidad mostró resultados negativos en los ensayos de mutación genética bacteriana, reparación del ADN bacteriano, mutación genética de células de mamíferos y de aberración cromosómica de médula ósea de ratón *in vivo*. Sin embargo, resultó positivo en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino.

Los estudios de reproducción en ratas revelaron disminución del peso fetal, anomalías congénitas cardiovasculares, renales y esqueléticas, aumento del número de crías muertas y bajo peso al nacer. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en pacientes con alteraciones isquémicas de los miembros debido a enfermedad arterial oclusiva crónica.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

100 mg dos veces al día (cada 12 horas).

No debe administrarse junto con las comidas: debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después del desayuno y de la cena. Puede considerarse el inicio del tratamiento con dosis menores (50 mg dos veces al día), con la misma forma de administración señalada. Esta dosis podrá incrementarse a 100 mg dos veces al día durante el transcurso de 2 a 4 semanas de tratamiento.

### 5.2. Dosis máxima

La dosis usual. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

Dado que en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada la farmacocinética del cilostazol y sus metabolitos no se modifica, no se requieren ajuste de dosificación en tales casos. En sujetos con insuficiencia severa, aunque hay un incremento en 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>

niveles séricos de los metabolitos y una alteración en la unión a proteínas de éstos y del cilostazol, no se observan variaciones importantes en la actividad farmacológica de los mismos. No obstante, y en consideración a los riesgos asociados al cilostazol, su empleo en estos casos (depuración de creatinina < 25 mL/min) está contraindicado.

### **Insuficiencia hepática**

Como la farmacocinética del cilostazol y sus metabolitos no se altera en pacientes con insuficiencia hepática leve, no es necesario realizar ajustes de dosificación en tales casos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia moderada a severa no se ha estudiado, por lo cual el uso está contraindicado.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que existan limitaciones graves del funcionamiento renal y/o hepático.

### **Edad pediátrica**

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia en la población pediátrica.

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Administrar por vía oral con agua, preferiblemente a las mismas horas del día durante todo el tratamiento. Debido a que su absorción se incrementa significativamente en presencia de alimentos ricos en grasa, lo cual aumenta considerablemente el riesgo de reacciones adversas, el producto debe administrarse con estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de una comida).

## **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 de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Equimosis.

Poco frecuentes: Anemia.

Raras: Prolongación del tiempo de hemorragia, trombocitemia.

Frecuencia no conocida: Tendencia a hemorragias, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.





## 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 endocrinos**

Poco frecuentes: Diabetes mellitus.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Anorexia, edema (periférico, facial).

Poco frecuentes: Hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, hiperuricemia, gota.

### **Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuente: Ansiedad

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuente: Dolor de cabeza.

Frecuente: Mareo.

Poco frecuente: Insomnio, sueños anómalos.

No conocida: Paresia, hipoestesia.

### **Trastornos oculares**

Poco frecuentes: Hemorragia ocular, ambliopía, diplopía.

Frecuencia no conocida: Conjuntivitis.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: Vértigo.

Poco frecuentes: Dolor de oído.

Frecuencia no conocida: Tinitus.

### **Trastornos cardiacos**

Frecuente: Palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares.

Poco frecuente: Infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope.

Frecuencia no conocida: Prolongación del intervalo QT, torsión de puntas.

### **Trastornos vasculares**

Poco frecuente: Hemorragia ocular, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia inespecífica, hipotensión ortostática.

No conocida: Sofocos, hipertensión, hipotensión, hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia muscular, hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia subcutánea.





## 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 respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Rinitis, tos, faringitis.

Poco frecuentes: Disnea, neumonía, sinusitis.

Frecuencia no conocida: Neumonía intersticial.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Diarrea, heces anormales.

Frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, náusea, vómitos.

Poco frecuentes: Gastritis, úlcera péptica, esofagitis, colitis, edema de lengua, absceso periodontal.

### **Trastornos hepatobiliares**

Poco frecuentes: Colelitiasis.

Frecuencia no conocida: Trastornos de la función hepática, ictericia, hepatitis.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Prurito, exantema.

Poco frecuentes: Sequedad de la piel, forunculosis, urticaria.

Frecuencia no conocida: Eccema, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes: Mialgia, artralgia.

### **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuentes: Albuminuria, cistitis.

Raras: Insuficiencia renal, deficiencia renal.

Frecuencia no conocida: Aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, hematuria, polaquiuria.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Poco frecuentes: Vaginitis, hemorragia vaginal.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: **Dolor torácico, astenia.**

Poco frecuentes: Escalofríos, malestar general.

Frecuencia no conocida: Fiebre.

### **Exploraciones complementarias**

No conocida: Incremento en los niveles de ácido úrico, incremento de urea en sangre, incremento de creatinina en sangre.





## 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>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Inhibidores de la enzima del citocromo P-450 (CYP)

Las enzimas del CYP (especialmente del CYP3A4 y del CYP2C19 y, en menor medida, del CYP1A2) metabolizan exhaustivamente el cilostazol. Parece ser que el metabolito deshidro, que es 4-7 veces más potente que el cilostazol a la hora de inhibir la agregación plaquetaria, se forma principalmente a través del CYP3A4. Parece ser que el metabolito 4'-trans-hidroxi, que tiene una quinta parte de la potencia del cilostazol, se forma principalmente a través del CYP2C19.

Inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 (como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, miconazol, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, metronidazol, danazol, indinavir y diltiazem) y CYP2C19 (como el omeprazol) pueden incrementar significativamente las concentraciones séricas del cilostazol y sus metabolitos, su actividad farmacológica y consecuentes riesgos de toxicidad.

En consecuencia, en pacientes que estén tomando concomitantemente inhibidores potentes del CYP3A4 o del CYP2C19 la dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día.

Sustratos de la enzima del citocromo P-450

Se ha demostrado que el cilostazol aumenta el AUC de lovastatina (sustrato sensible al CYP3A4) y de su ácido  $\beta$ -hidroxilado en un 70 %. Se recomienda precaución cuando se coadministre cilostazol con sustratos con un estrecho índice terapéutico (por ejemplo, cisaprida, halofantrina, pimocida, derivados del cornezuelo). Se recomienda precaución en caso de que se coadministre con estatinas metabolizadas por el CYP3A4, por ejemplo, simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

Inductores de la enzima del citocromo P-450

No se ha evaluado el efecto de los inductores del CYP3A4 y del CYP2C19 (como carbamazepina, fenitoína, rifampicina y el hipérico) sobre la farmacocinética del cilostazol. Teóricamente, se podría alterar el efecto antiplaquetario, por lo que se debe monitorizar detenidamente la coadministración de cilostazol con inductores del CYP3A4 y del CYP2C19.





## 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 estudios clínicos el tabaquismo redujo las concentraciones plasmáticas de cilostazol en un 20%, presumiblemente debido a un efecto inductor metabólico.

### Inhibidores de la agregación plaquetaria

El cilostazol es un inhibidor de la PDE III con actividad antiplaquetaria. En un estudio clínico en el que participaron sujetos sanos, la administración de 150 mg dos veces al día de cilostazol durante cinco días no dio como resultado una prolongación del tiempo de hemorragia.

La coadministración durante poco tiempo (<4 días) de AAS y cilostazol sugirió un incremento del 23 - 25 % en la inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo inducida por el difosfato de adenosina en comparación con la administración solo del AAS.

No se observaron tendencias evidentes hacia un incremento de la frecuencia de los efectos adversos hemorrágicos en pacientes que recibieron el cilostazol y el AAS en comparación con pacientes que recibieron el placebo y dosis equivalentes de AAS.

### Clopidogrel y otros fármacos antiplaquetarios

La administración concomitante de cilostazol y clopidogrel no afectó al recuento plaquetario, al tiempo de protrombina (TP) ni al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Todos los sujetos sanos del estudio presentaron una prolongación del tiempo de hemorragia al recibir solo clopidogrel y la administración concomitante del cilostazol no conllevó un efecto adicional relevante en la duración de la hemorragia. Se recomienda precaución cuando se coadministre cilostazol con cualquier fármaco que inhiba la agregación plaquetaria. Se debe considerar la monitorización de los tiempos de hemorragia a intervalos.

Está contraindicado el tratamiento con cilostazol en pacientes en tratamiento con dos o más fármacos antiplaquetarios/anticoagulantes adicionales.

En el ensayo CASTLE, se observó una mayor tasa de hemorragias con el uso concomitante de clopidogrel, AAS y cilostazol.

### Anticoagulantes orales como la warfarina

En un estudio clínico a dosis única, no se observaron la inhibición del metabolismo de la warfarina ni un efecto en los parámetros de coagulación (TP, TTPa, tiempo de hemorragia). Sin embargo, se recomienda precaución en pacientes que reciben cilostazol y algún fármaco anticoagulante y la monitorización continua para reducir la posibilidad de hemorragia.





# 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>

Otras interacciones potenciales

Se recomienda precaución cuando se coadministre el cilostazol con cualquier otro fármaco capaz de disminuir la tensión arterial, puesto que existe la posibilidad de que se produzca un efecto hipotensor aditivo con taquicardia refleja.

## 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

El cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en quienes los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.

Una vez iniciado el tratamiento se recomienda su valoración periódica y la suspensión del mismo si al cabo de 3 meses no se alcanzan los beneficios clínicos esperados.

Con el uso de cilostazol se han reportado anomalías hematológicas graves y ocasionalmente fatales, que incluyen: trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia y anemia aplásica. Por ello, se debe advertir a los pacientes la importancia de notificar al médico la ocurrencia de cualquier sintomatología inusual que se produzca durante el tratamiento, como fiebre, dolor de garganta o alguna otra manifestación que sugiera la posibilidad de una discrasia sanguínea. En tales casos, se deberá interrumpir la terapia.

Aunque no se han observado variaciones clínicamente significativas al administrar cilostazol conjuntamente con ácido acetilsalicílico, clopidogrel o warfarina en estudios de corta duración, se desconocen los efectos a en terapias prolongadas en la población general o cuando se usa simultáneamente con 2 o más fármacos antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes adicionales.

Por ello, en caso de ser necesario el cilostazol en pacientes que reciben algún medicamento antiagregante plaquetario o anticoagulante, se recomienda precaución y vigilancia constante de los parámetros de coagulación y del tiempo de sangrado. En pacientes que reciben 2 o más medicamentos de estas clases, el uso está contraindicado.

Se debe instruir a los pacientes a suspender el medicamento y notificar de inmediato al médico si durante el tratamiento se presenta alguna manifestación hemorrágica anormal.





## 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 pacientes que van a ser sometidos a algún procedimiento quirúrgico, incluyendo odontológicos (p.e. exodoncia), se debe suspender el tratamiento con cilostazol por lo menos 5 días antes de la intervención.

En caso de ser necesario el cilostazol en pacientes que reciben medicamentos inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 o CYP2C19 (ver sección: INTERACCIONES) se recomienda reducir la dosis a 50 mg dos veces al día.

El uso de cilostazol se ha asociado con la ocurrencia de reacciones cardiovasculares graves relacionadas con su efecto inotrópico positivo (como palpitaciones, angina de pecho o infarto al miocardio) y cronotrópico positivo arritmogénico (como taquicardia o extrasístole ventricular). Debido a que los casos notificados involucran mayoritariamente a sujetos con edad superior a los 65 años, se recomienda precaución extrema al usar cilostazol en estos pacientes y vigilancia frecuente de la función cardiovascular.

La co-administración de cilostazol con medicamentos que disminuyen la presión arterial puede conducir a un efecto hipotensor aditivo con taquicardia refleja.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o insuficiencia hepática leve.

La eficacia y seguridad del cilostazol en menores de 18 años no ha sido establecida. Practicar un recuento hemático completo ante sospecha de infección o de discrasia sanguínea.

Usar con precaución en pacientes con ectopia auricular o ventricular y pacientes con fibrilación o flutter auricular.

### 8.2. Embarazo

Dado que en ensayos experimentales con cilostazol se ha evidenciado daño fetal y no hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, su empleo durante la gestación está contraindicado.

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

### 8.3. Lactancia

No se conoce si el cilostazol se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia. Por ello, y ante la posibilidad de su presencia en la leche y de complicaciones consecuentes en el lactante, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





## 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>

### 8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El cilostazol puede causar mareos y se debe advertir precaución a los pacientes a la hora de conducir o utilizar máquinas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al cilostazol y a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática de intensidad moderada a severa.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 25 mL/min).

Insuficiencia cardíaca congestiva de cualquier clase o severidad.

Pacientes en tratamiento con 2 ó más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

Pacientes con riesgo incrementado de hemorragias (úlceras pépticas activas, accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial no controlada).

Pacientes con angina de pecho inestable, infarto miocárdico reciente (últimos 6 meses) o una intervención coronaria reciente (últimos 6 meses).

Pacientes con prolongación del intervalo QT, ectopia ventricular multifocal o antecedentes de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

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

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

La información relativa a sobredosis de cilostazol en humanos es limitada. Tras la ingestión de una dosis masiva cabe esperar los signos y síntomas resultantes de un efecto farmacológico excesivo, como cefalea intensa, diarrea, hipotensión, náuseas, vómitos, taquicardia y, posiblemente, arritmias cardíacas.

### 10.2. Tratamiento

En casos de ingestión reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal del fármaco (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. Debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal resultan inefectivas para remover el fármaco.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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



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>

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

Si durante el tratamiento se presenta algún sangrado anormal, suspenda el uso del producto y consulte de inmediato al médico.

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 fórmula.

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

### CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

