



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

LATANOPROST - TIMOLOL MALEATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos. Agentes betabloqueantes. Timolol, combinaciones.

Código ATC: S01ED51.

3.1. Farmacodinamia

Latanoprost

Un análogo de la prostaglandina F_{2α}, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la presión intraocular (PIO) al aumentar el drenaje del humor acuoso. El mecanismo de acción principal es el aumento del drenaje uveoescleral. Además, se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en el drenaje (disminución de la resistencia trabecular a la salida del humor acuoso). Latanoprost carece de efectos significativos sobre la producción de humor acuoso, la barrera hematoacuosa y la circulación sanguínea intraocular.

Timolol

Es un bloqueante de los receptores adrenérgicos β₁ y β₂ (no específico), que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o estabilizadora de membrana significativa. Timolol reduce la PIO mediante la disminución de la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar.

No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero probablemente consista en la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico producido mediante un estímulo beta-adrenérgico endógeno. No se ha probado que timolol afecte de forma significativa a la permeabilidad de la barrera hematoacuosa frente a las proteínas plasmáticas.

3.2. Farmacocinética

Latanoprost

Absorción

Latanoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis mediante esterasas presentes en la córnea se transforma en ácido de latanoprost, que es una molécula activa biológicamente. El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima de latanoprost en el humor acuoso, es de





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>

aproximadamente entre 15 mg/mL y 30 mg/mL, se alcanza unas dos horas después de su administración tópica.

Distribución

Después de la administración tópica de latanoprost a monos, se demostró que éste se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior sólo llegan cantidades mínimas del fármaco.

El aclaramiento plasmático del ácido de latanoprost es de 0,40 L/h/kg y tiene un escaso volumen de distribución de 0,16 L/kg, lo que da lugar a una semivida plasmática corta, de 17 min. La biodisponibilidad sistémica del ácido de latanoprost después de la administración ocular tópica es del 45%. La unión del ácido de latanoprost a las proteínas plasmáticas es del 87%.

Biotransformación

Latanoprost, el profármaco de éster isopropílico, es hidrolizado por esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost que llega a la circulación sistémica se metaboliza principalmente en el hígado a los metabolitos 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor a través de la β -oxidación de ácidos grasos.

Eliminación

Tras la β -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 88% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la administración tópica.

Timolol

Absorción / Distribución

La concentración máxima de timolol en el humor acuoso se alcanza aproximadamente 1 hora después de la administración tópica del colirio. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente, alcanzándose una concentración plasmática máxima de 1 ng/mL a los 10 – 20 minutos de la administración tópica de una gota de colirio en cada ojo una vez al día (300 μ g/día).

Biotransformación

La semivida plasmática del timolol es de aproximadamente 6 horas. Timolol se metaboliza extensamente en el hígado.

Eliminación

Los metabolitos se excretan en la orina junto con una parte de timolol inalterado.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Latanoprost causó toxicidad embriofetal, caracterizada por el aumento de la incidencia de reabsorción tardía y aborto y por la reducción del peso del feto en conejos con dosis intravenosas de 5 μ g/kg/día (aproximadamente cien veces la dosis clínica) y superiores.

Timolol no mostró efectos sobre la fertilidad de machos ni de hembras en ratas ni presentó potencial teratogénico en ratones, ratas o conejos.





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>

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión intraocular en glaucoma de ángulo abierto.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

(Concentraciones de latanopros 0,5% - timolol 0,005% o latanopros 50 µg - timolol 5 mg)

Adultos

Una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. 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

Edad avanzada (≥ 65 años)

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de su uso en niños y en adolescentes.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el ojo o los ojos afectados una vez al día.

Si se olvida administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. La dosis no deberá ser superior a una gota al día en el ojo u ojos afectados.

Si se ocluye el canal nasolagrimal o se cierran los ojos durante dos minutos, se reduce la absorción sistémica. Ello puede conllevar una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.

Si usa lentes de contacto, estos deben retirarse antes de instilar las gotas y pueden volver a colocarse transcurridos quince minutos.

En el caso de estar utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, deberán transcurrir al menos cinco minutos entre la administración de dichos fármacos.





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 ($\geq 1/10$)
- 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)

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Queratitis herpética.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas sistémicas como angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito y reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Hipocalcemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Pérdida de memoria, insomnio, depresión, pesadillas, alucinaciones, disminución de la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea.

Frecuencia no conocida: Mareo, parestesia, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, aumento de los signos y síntomas de la miastenia grave, síncope.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Aumento de la pigmentación del iris.

Frecuentes: Irritación ocular (entumecimiento, quemazón y prurito), dolor ocular.

Poco frecuentes: Hiperemia ocular, conjuntivitis, visión borrosa, lagrimeo, blefaritis, alteración de la córnea.

Frecuencia no conocida: Cambios en las pestañas y el vello (aumento de longitud, grosor, pigmentación y cantidad), erosión epitelial puntiforme, edema periorbitario, iritis/uveítis, edema macular (en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con rotura de la cápsula posterior del cristalino y en pacientes con factores de riesgo conocidos para el edema macular). Xeroftalmia, queratitis, edema y erosiones en la córnea, crecimiento y desviación de las pestañas que en ocasiones puede causar irritación ocular y quiste del iris. Otros signos y síntomas de irritación ocular como:





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>

quemazón, entumecimiento, prurito, lagrimeo y enrojecimiento; blefaritis, queratitis, visión borrosa y desprendimiento de la coroides posterior a la intervención quirúrgica de filtración. Disminución de la sensibilidad de la córnea, ptosis, diplopía, cambios refractarios en la visión (debido a la retirada del tratamiento miótico en algunos casos).

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuencia no conocida: Tinnitus.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente; palpitaciones, edema, arritmia, bradicardia, dolor torácico, paro cardíaco, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Frío en pies y manos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Asma; agravamiento del asma, disnea, broncoespasmos (principalmente en pacientes con trastornos broncoespásticos preexistentes), tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Disgeusia, náuseas, diarrea, dispepsia, sequedad de la boca, dolor abdominal y vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción cutánea. Prurito.

Frecuencia no conocida: Oscurecimiento de la piel de los párpados, alopecia, erupción psoriasiforme o agravamiento de la psoriasis y erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Dolor articular y muscular, mialgia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Disfunción sexual y disminución de la libido.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Dolor torácico, astenia y fatiga.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a 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





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>

Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web:
http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios específicos sobre la interacción farmacológica con latanoprost y timolol.

Con la administración de la solución oftálmica de betabloqueantes de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio por vía oral, betabloqueantes adrenérgicos, antiarrítmicos (como la amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina, existe la posibilidad de que los efectos sean aditivos y produzcan hipotensión o bradicardia marcada.

No se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas ni derivados de prostaglandinas, por el riesgo de que se produzca elevación paradójica de la presión intraocular.

La administración de latanoprost y timolol a pacientes que estén recibiendo un bloqueante beta-adrenérgico por vía oral puede potenciar los efectos conocidos del bloqueo beta sistémico y no se recomienda la utilización de dos o más bloqueantes beta-adrenérgicos por vía tópica.

Con el uso de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina), se ha observado midriasis

Los betabloqueantes, pueden intensificar la reacción hipertensora que se produce al suspender de forma repentina el uso de clonidina.

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los medicamentos antidiabéticos y pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Se ha observado una intensificación del bloqueo beta sistémico caracterizado por: disminución de la frecuencia cardíaca y depresión, durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 como: quinidina, fluoxetina o paroxetina y timolol.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Al igual que otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, latanoprost y timolol se absorben por vía sistémica. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares





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>

que se observan con la utilización de betabloqueantes adrenérgicos. La incidencia de reacciones farmacológicas adversas sistémicas después de la administración oftálmica por vía tópica es menor que para la administración sistémica.

En pacientes con trastornos cardiovasculares como: cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca, que siguen un tratamiento hipotensor con betabloqueantes se debe considerar la posibilidad de tratarlos con otros principios activos.

Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción cardíaca solo deberán administrarse betabloqueantes, con la debida precaución, a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Los pacientes con alteraciones o trastornos circulatorios periféricos graves, como formas graves de la enfermedad de Raynaud o del síndrome de Raynaud, deberán tratarse con precaución.

Se han observado reacciones respiratorias, incluso la muerte, producidas por broncoespasmos en pacientes con asma, tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Latanoprost y timolol deberán utilizarse con precaución en pacientes con EPOC leve o moderada y solo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

Los betabloqueantes deberán administrarse con precaución en pacientes con hipoglucemia espontánea y en pacientes con diabetes inestable, puesto que su uso puede enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo.

Algunos preparados oftalmológicos con betabloqueantes pueden inhibir los efectos de los agonistas beta sistémicos como la adrenalina. En caso de cirugía, deberá informarse al anestesiólogo si el paciente utiliza el colirio en solución de latanoprost y timolol.

Mientras reciban betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición reiterada de dichos alérgenos y no responder a las dosis habituales de adrenalina empleadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. De forma parecida a la experiencia con el colirio de latanoprost, se observó un aumento de la pigmentación del iris entre el 16 % y el 20 %





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>

de todos los pacientes tratados con colirio de latanoprost y timolol durante un año como máximo (basado en fotografías). El efecto se observó principalmente en pacientes con colores mixtos del iris, es decir, verde-marrón, miel-marrón o azul/gris-marrón. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón, el color resultante puede ser permanente. En pacientes con ojos de color homogéneo, azul, gris, verde o marrón, el cambio se observa con muy poca frecuencia. El cambio de color del iris no se ha relacionado con ningún síntoma o cambio patológico. Sin embargo, deberá examinarse con regularidad a los pacientes y, en función de su situación clínica, deberá suspenderse el tratamiento en caso de que siga aumentando la pigmentación del iris.

Antes de comenzar el tratamiento deberá informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio del color del ojo.

Se ha notificado oscurecimiento de la piel de los párpados, que puede ser reversible, en relación con el uso de latanoprost.

El latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado. Estos cambios incluyen el aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de las pestañas o pelos, y el crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al cese del tratamiento.

No se dispone de experiencia documentada relativa al uso de latanoprost en el glaucoma inflamatorio, neovascular o crónico de ángulo cerrado, en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos ni en el glaucoma pigmentario. El latanoprost tiene muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia documentada en los casos de ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado. Por ello, en estos casos se recomienda no utilizar este producto.

Latanoprost deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y deberá evitarse en casos de queratitis activa causada por el virus del herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética específicamente asociada a análogos de las prostaglandinas.

Se ha observado edema macular, incluido el edema cistoide macular, durante el tratamiento con latanoprost. Estas observaciones se han producido principalmente en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con rotura de la cápsula posterior del cristalino y en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular cistoide. Este producto deberá utilizarse con precaución en estos pacientes.

Los betabloqueantes oftálmicos pueden provocar sequedad de la mucosa ocular o xeroftalmia. Los pacientes con trastornos de la córnea deberán tratarse con precaución.





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 se recomienda la utilización de latanoprost y timolol en niños ni adolescentes.

La instilación de colirio puede provocar una visión borrosa transitoria. Hasta que no se haya resuelto, los pacientes no deberán conducir ni utilizar máquinas.

Este medicamento contiene timolol que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

8.2. Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de latanoprost y timolol en mujeres embarazadas. Latanoprost y timolol no deberán utilizarse durante el embarazo a menos que sea totalmente necesario. Los estudios epidemiológicos no han revelado existencia de malformaciones, pero muestran un riesgo de retraso de crecimiento intrauterino cuando los betabloqueantes se administran por vía oral. Asimismo, se han observado signos y síntomas de bloqueo beta como: bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia, en recién nacidos cuando los betabloqueantes se han administrado hasta el parto. Si se administra latanoprost y timolol hasta el parto, se debe hacer un seguimiento exhaustivo del recién nacido durante los primeros días de vida. Algunos estudios con latanoprost en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el posible riesgo para los humanos.

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

8.3. Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. No obstante, es probable que con las dosis terapéuticas de colirio de timolol, la cantidad presente en la leche materna sea insuficiente para que se produzcan síntomas clínicos de bloqueo beta en el lactante. Latanoprost y sus metabolitos también pueden pasar a la leche materna, por tanto, latanoprost - timolol, no deberá utilizarse en mujeres en período de lactancia.

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

8.4. Fertilidad

En los estudios en animales no se ha encontrado que latanoprost ni timolol ejerzan ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de latanoprost - timolol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir al paciente la posibilidad de que este producto cause visión borrosa transitoria. El paciente debe esperar hasta que este síntoma desaparezca antes de conducir o utilizar máquinas.





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>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Glaucoma de ángulo cerrado.

Trastorno reactivo de las vías aéreas como asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave.

Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos.

Insuficiencia cardíaca manifiesta.

Shock cardiogénico.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se dispone de datos referentes a sobredosis con latanoprost - timolol en humanos. Los síntomas de una sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y paro cardíaco.

En relación a latanoprost, aparte de la irritación ocular y la hiperemia conjuntiva, no se conocen otros efectos adversos oculares o sistémicos debidos a sobredosis; en un estudio realizado, dosis entre 5,5 a 10 µg/kg de latanoprost por infusión IV, originó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. La intensidad de estos efectos fue de leve a moderada y se resolvieron espontáneamente, en las cuatro horas posteriores a la finalización de la infusión.

10.2. Tratamiento

El tratamiento de una sobredosis deberá ser sintomático y de soporte.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: 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.

Para evitar la contaminación del producto no toque o ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



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>

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

Marzo de 2023



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel "

