



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BISOPROLOL FUMARATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes beta-bloqueantes selectivos.

Código ATC: C07AB07.

3.1. Farmacodinamia

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta 1 adrenérgicos altamente selectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca y tiene un efecto estabilizador de membrana clínicamente relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica. Por lo cual parece no afectar a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta 2. La selectividad beta 1 del bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas. Mediante el bloqueo de los receptores cardiacos betaadrenérgicos se deprime la respuesta a la actividad simpaticoadrenérgica. Esto provoca una reducción de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad y, de este modo, una reducción del consumo de oxígeno en el miocardio.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Bisoprolol se absorbe y tiene una biodisponibilidad de un 90% tras administración oral.

Distribución

El volumen de distribución es de 3,5 L/kg. La unión de bisoprolol a la proteína plasmática es de un 30%.

Biotransformación y eliminación

Bisoprolol se elimina por dos vías. El 50% se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que serán eliminados por los riñones. El otro 50% se elimina por los riñones de forma inalterada. El aclaramiento total es de aproximadamente 15 L/h. La vida media plasmática es de 10 - 12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras dosis única diaria.

Linealidad

La cinética del bisoprolol es lineal e independiente de la edad.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Población especial

Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o función hepática deteriorada. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y con función hepática o renal deteriorada. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III) son mayores y la vida media se prolonga en comparación con los valores de los voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio es de 64 ± 21 ng/mL a una dosis diaria de 10 mg y la vida media de 17 ± 5 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos preclínicos muestran que no existe un peligro especial en humanos y se basan en los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad o carcinogénesis.

Al igual que otros beta-bloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de comida y reducción del peso corporal) y toxicidad embrio-fetal (incidencia elevada de resorciones, peso de las crías al nacer disminuido, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento de la hipertensión arterial

Dosis inicial: Adultos: De 2,5 mg a 5 mg una vez al día.

Dosis de mantenimiento: De 2,5 mg a 10 mg una vez al día.

Dosis máxima: 20 mg/día.

Tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica

Adultos: De 5 mg a 10 mg una vez al día.

Dosis máxima: 10 mg/día.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva

Dosis inicial oral: 1,25 mg una vez al día, si se tolera, la dosis debe doblarse después de una semana, y luego aumentar gradualmente de una a cuatro semanas de intervalo hasta la dosis máxima tolerada, lo que no debe exceder de 10 mg una vez al día.

Dosis máxima: 10 mg/día.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal / hepática

En pacientes con trastornos de la función hepática o renal de leves a moderados, normalmente no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 mL/min) y en pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda que no se sobrepasase la dosis diaria de 10 mg.

La experiencia con el uso de bisoprolol en pacientes dializados es limitada; sin embargo, no se ha demostrado que la pauta posológica deba ser modificada.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Generalmente no es necesario realizar ajustes de la dosis en ancianos.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No existe experiencia pediátrica con bisoprolol, por lo que no se recomienda su utilización en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Insuficiencia cardiaca

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol requiere una fase de ajuste de dosis.

El tratamiento con bisoprolol debe ser iniciado con un aumento gradual de la dosis de acuerdo con los siguientes pasos:

- 1,25 mg una vez al día durante una semana, si se tolera bien aumentar a
- 2,5 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 3,75 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 5 mg una vez al día durante las próximas 4 semanas, si se tolera bien aumentar a
- 7,5 mg una vez al día durante las próximas 4 semanas, si se tolera bien aumentar a 10 mg una vez al día para la terapia de mantenimiento.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día.

Se recomienda una vigilancia cercana de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca durante la fase de ajuste de dosis. Los síntomas pueden aparecer el mismo día de inicio del tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, puede considerarse una reducción gradual de la dosis.

En casos de empeoramiento pasajero de la insuficiencia cardiaca, hipotensión o bradicardia, se recomienda una reconsideración de la dosificación de la medicación concomitante. La reintroducción y/o aumento gradual de la dosis del bisoprolol se debe tener en cuenta siempre cuando el paciente esté estable de nuevo.

Si se plantea la interrupción, se recomienda una disminución gradual de la dosis, porque una retirada brusca puede producir un deterioro agudo del estado del paciente. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con bisoprolol es, generalmente, un tratamiento a largo plazo.

No se dispone de datos farmacocinéticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y con función hepática o renal deteriorada. Por lo tanto, los ajustes de posología graduales en estos pacientes deben efectuarse con mayor precaución.

No se necesita ajustar la dosis en pacientes ancianos.

No existe experiencia pediátrica con bisoprolol, por lo que no se recomienda su utilización en población pediátrica.

Hipertensión

La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. En caso necesario, puede aumentarse la dosis a 10 mg. La dosis máxima recomendada es de 20 mg diarios.

En todos los casos, la dosis diaria debe ser ajustada de forma individual para cada paciente, teniendo en cuenta la frecuencia cardiaca y el éxito del tratamiento.

El tratamiento con bisoprolol es, generalmente, una terapia a largo plazo.

El tratamiento no debe interrumpirse de forma brusca, ya que ello podría llevar a un empeoramiento transitorio de las condiciones del paciente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. Se recomienda la reducción gradual de la dosis.

En pacientes con trastornos de la función hepática o renal de leves a moderados, normalmente no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 mL/min) y en pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda que no se sobrepasase la dosis diaria de 10 mg.

La experiencia con el uso de bisoprolol en pacientes dializados es limitada; sin embargo, no se ha demostrado que la pauta posológica deba ser modificada.

Generalmente no es necesario realizar ajustes de la dosis en ancianos.

No existe experiencia pediátrica con bisoprolol, por lo que no se recomienda su utilización en pacientes pediátricos.

Los comprimidos de bisoprolol deben administrarse por la mañana y pueden ser ingeridos con alimentos. Deben tragarse con líquido y no se deben masticar.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- 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 psiquiátricos

Poco frecuentes: Alteraciones del sueño, depresión.

Raras: Pesadillas, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Mareos, cefalea.

Raras: Desmayo.

Trastornos oculares

Raras: Disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto).

Muy raras: Conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: Deterioro de la audición.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: Bradicardia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Frecuentes: Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Poco frecuentes: Alteraciones de la conducción AV.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión (especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca).

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historia de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

Raras: Rinitis alérgica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Reacciones de hipersensibilidad tales como prurito, rubefacción, erupción cutánea y angioedema.

Muy raras: Alopecia. Los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis, o inducir reacciones similares a la psoriasis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Debilidad muscular y calambres.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, astenia.

Exploraciones complementarias

Raras: Aumento de los triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALT, AST).

“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 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

Combinaciones contraindicadas

Floctafenina: Los beta-bloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares compensatorias asociadas a hipotensión o al shock inducido por floctafenina.

Sultoprida: Bisoprolol no debe administrarse concomitantemente con sultoprida ya que existe un incremento del riesgo de arritmia ventricular.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Combinaciones no recomendadas

Sólo para la indicación de insuficiencia cardiaca crónica:

Antiarrítmicos Clase-I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Para todas las indicaciones

Antagonistas del calcio tipo verapamilo y, en menor medida, tipo diltiazem: Efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamil en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Fármacos antihipertensivos de acción central (ej. clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca al disminuir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente si se produce antes de la interrupción del betabloqueante, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones a utilizarse con precaución

Sólo para las indicaciones hipertensión/ angina de pecho:

Antiarrítmicos Clase-I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Para todas las indicaciones:

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina (ej. felodipino y amlodipino): El uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión y no puede descartarse un aumento del riesgo de un posterior deterioro de la función ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Antiarrítmicos Clase-III (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.

Beta-bloqueantes tópicos (ej. gotas oculares para el tratamiento del glaucoma) pueden sumarse a los efectos sistémicos del bisoprolol.

Parasimpaticomiméticos: Su uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de producir bradicardia.

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: Aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar síntomas de hipoglucemia.

Agentes anestésicos: Atenuación de la taquicardia refleja e incremento del riesgo de hipotensión.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Glucósidos digitálicos: Disminución de la frecuencia cardíaca, incremento del tiempo de conducción auriculoventricular. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): los AINEs pueden reducir los efectos hipotensores del bisoprolol.

Agentes β -simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): En combinación con bisoprolol, pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores β - y α -adrenérgicos (ej. noradrenalina, adrenalina): En combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores alfa-adrenérgicos producidos por estos fármacos con un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Esta interacción es más probable cuando se utilizan beta-bloqueantes no selectivos.

El uso concomitante con fármacos antihipertensivos y con fármacos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Combinaciones cuyo uso debe evaluarse

Mefloquina: Incrementa el riesgo de producir bradicardia.

Inhibidores de la monoaminoxidasa IMAO (excepto los inhibidores de la MAO B): Aumento del efecto hipotensor de los beta-bloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

Rifampicina: Posible ligera reducción de la vida media de bisoprolol debido a la inducción de las enzimas metabólicas hepáticas. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.

Derivados de ergotamina: Exacerbación de los trastornos circulatorios periféricos.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Bisoprolol, puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Deberá evaluarse el balance riesgo/beneficio en la administración de este producto en pacientes ancianos y, en insuficiencia hepática o renal.

Al inicio del tratamiento puede haber un aumento de la resistencia vascular periférica total (RVPT).

El cese del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse de forma brusca a no ser que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca, ya que esto puede causar un empeoramiento transitorio de la enfermedad cardíaca.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Realizar control periódico de la función renal, hepática, niveles de electrolitos y ácido úrico.

Pacientes en tratamiento con hipoglicemiantes orales o insulina.

En pacientes con hipertensión o angina de pecho acompañada de insuficiencia cardiaca.

Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas), en las que se pueda producir sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que la dosis de los estimulantes beta-2 puede tener que aumentarse. Se recomienda realizar un test de función respiratoria antes de comenzar el tratamiento.

En ayuno estricto.

Tratamientos de desensibilización en curso. Como con otros beta-bloqueantes, el bisoprolol puede incrementar la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre da el efecto terapéutico esperado.

En Bloqueo AV de primer grado y angina de Prinzmetal.

Enfermedad arterial periférica oclusiva. Los síntomas pueden verse acentuados, especialmente al inicio de la terapia.

Anestesia general: En pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia de aparición de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción, la intubación y el periodo postoperatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesiólogo debe estar informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmias, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad para compensar pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento beta-bloqueante antes de la cirugía, esto se realizará de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia.

En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de beta-bloqueantes se realizará tras evaluar cuidadosamente su relación riesgo-beneficio.

La administración de bisoprolol a pacientes con feocromocitoma no se realizará hasta haber instaurado previamente tratamiento alfa-bloqueante.

Durante el tratamiento con bisoprolol, en diabéticos con grandes fluctuaciones de los valores de glucosa en sangre; los síntomas de hipoglicemia pueden enmascarse. Así mismo, los síntomas adrenérgicos en la tirotoxicosis pueden quedar enmascarados.

8.2. Embarazo

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos disminuyen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden aparecer reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es indispensable, es preferible el uso de bloqueantes adrenérgicos beta1 selectivos.

No se recomienda bisoprolol durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera imprescindible, hay que monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de bisoprolol. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al bisoprolol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
Administración concomitante con fármacos que depleten los depósitos de catecolaminas (Ej. Reserpina) o los inhibidores de la monoamino-oxidasa.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.
Insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca, que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso.
Shock cardiogénico.
Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
Síndrome del nodo sinusal.
Bloqueo sinoauricular.
Bradicardia sintomática.
Hipotensión sintomática.
Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar crónica obstructiva grave.
Formas graves de oclusión arterial periférica avanzada y síndrome de Raynaud.
Feocromocitoma no tratado.
Acidosis metabólica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Los síntomas esperados con mayor frecuencia en la sobredosificación de beta-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha se han comunicado únicamente algunos casos de sobredosis (máximo 2.000 mg) con bisoprolol en pacientes que sufren hipertensión y/o enfermedad coronaria, apareciendo bradicardia y/o hipotensión con recuperación de todos los pacientes. Después de la administración de una dosis única elevada de bisoprolol, existe una gran variabilidad interindividual y parece ser que los pacientes con insuficiencia cardiaca son probablemente muy sensibles. Por lo tanto, es condición indispensable iniciar el tratamiento de estos pacientes de forma gradual.

10.2. Tratamiento

Si se diera una sobredosis, se debería interrumpir el tratamiento con bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de apoyo.

En base a los efectos farmacológicos esperados y a las recomendaciones para otros betabloqueantes, se tomarán las siguientes medidas cuando se justifique clínicamente.

Bradicardia: administración intravenosa de atropina. Si la respuesta es inapropiada podrá utilizarse con precaución isoprenalina o cualquier otro fármaco con actividad cronotrópica positiva. En algunos casos puede ser necesaria la colocación de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: se administrarán líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, administrándoles isoprenalina en perfusión o mediante la colocación de un marcapaso transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardiaca: administración intravenosa de diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: administrar tratamiento broncodilatador como isoprenalina, simpaticomiméticos beta 2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administración de soluciones glucosadas por vía intravenosa.

Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol es prácticamente no dializable.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: a juicio del facultativo



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 ni durante la lactancia.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2022