



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BISOPROLOL - AMLODIPINO

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular. Agentes betabloqueantes. Agentes betabloqueantes, otras combinaciones. Agentes betabloqueantes y bloqueantes de canales de calcio

Código ATC: C07FB07.

3.1. Farmacodinamia

Bisoprolol

El bisoprolol es un bloqueante selectivo y competitivo de los adreno-receptores beta-1 cardíacos, sin actividad simpatomimética intrínseca ni estabilizante de membrana. Al bloquear el receptor beta-1 a los estímulos adrenérgicos, reduce la frecuencia cardíaca (en reposo y estimulada por ejercicio), así como la taquicardia ortostática refleja y la contractilidad miocárdica. Enlentece también la conducción aurículo-ventricular (AV).

Se postula que el bisoprolol disminuye la presión arterial por reducción del gasto cardíaco, supresión de la liberación renal de renina y/o reducción del flujo simpático aferente del sistema nervioso central (SNC). En pacientes con angina de pecho bloquea los aumentos catecolamina-inducidos de frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y presión arterial, disminuyendo con ello la demanda miocárdica de oxígeno.

En dosis elevadas el bisoprolol antagoniza también los receptores beta-2 adrenérgicos de la musculatura lisa bronquial y vascular, dando lugar a un aumento de la resistencia de las vías aéreas en pacientes con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Amlodipino

El amlodipino es un agente derivado de dihidropiridina con actividad bloqueante de los canales de calcio. Inhibe el flujo transmembrana de calcio al interior de las células miocárdicas y del músculo liso vascular sin afectar los niveles séricos del ion. Se cree que dicha acción podría ser debida a una deformación fármaco-inducida de las vías (canales lentos) a través de las cuales ingresa el calcio a la célula, o a inhibición de los mecanismos de control de flujo de iones y/o por interferencia de la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. La resultante disminución del calcio intracelular afecta los procesos de contracción de la fibra lisa muscular dando lugar a vasodilatación coronaria y periférica y, con ello, a una reducción de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.2. Farmacocinética

Bisoprolol

Tras su administración por vía oral el bisoprolol se absorbe en el tracto gastrointestinal en aproximadamente un 90% y produce un inicio de acción (reducción de la taquicardia inducida por ejercicio) apreciable en 1 - 4 horas que persiste por hasta 24 horas. Los alimentos no alteran su biodisponibilidad.

Presenta un volumen de distribución de 3,5 L/kg y se une a proteínas plasmáticas en un 30%. Atraviesa en escasa magnitud la barrera placentaria y se desconoce si difunde a la leche materna en humanos.

Se metaboliza parcialmente en el hígado (vía CYP3A4 y CYP2D6) a productos inactivos que se excretan, junto a un 50% de bisoprolol intacto, por vía renal. Su vida media de eliminación es de 10 - 12 horas, y tiende a prolongarse en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 40 mg/min), insuficiencia cardíaca crónica y en ancianos (debido a disminución de la función renal).

Amlodipino

Posterior a su administración oral el amlodipino se absorbe sistémicamente en un 64 - 90% generando concentraciones séricas máximas en 6 - 12 horas y un efecto antihipertensivo que persiste por 24 horas. Su biodisponibilidad no se altera por la presencia de alimentos. Exhibe un volumen de distribución aparente de 21 L/kg y se une a proteínas plasmáticas en un 93%. Difunde a la leche materna, pero se desconoce si atraviesa la placenta.

Se metaboliza extensamente (90%) en el hígado a productos inactivos que se excretan, junto a un 10% de amlodipino inalterado, por la orina. Su vida media de eliminación terminal se ubica en un rango entre 30 y 50 horas.

En pacientes con insuficiencia hepática la exposición sistémica total (ABC) del fármaco se incrementa hasta en un 40% y en pacientes geriátricos se eleva entre un 40 y un 60%. En pacientes con insuficiencia renal no se observan cambios.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Bisoprolol

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos por 24 meses a dosis diarias de bisoprolol equivalentes a 312 y 624 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas (que incluyeron el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y ensayos *in vitro* de aberración cromosómica en células V79 de hámster chino, de síntesis no programada de ADN y test de Ames). Tampoco se observaron trastornos o alteraciones de la fertilidad en ratas con dosis equivalentes a 375 veces la DRH.

En los estudios de reproducción no hubo evidencias de actividad teratogénica en ratas y conejos con dosis de bisoprolol equivalentes a 375 y 31 veces, respectivamente, la DMRH, pero se reportó una incidencia importante de embriotoxicidad (reabsorción embrionaria) en ambas especies.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Amlodipino

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del amlodipino resultaron negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas. Tampoco se registraron alteraciones de la fertilidad en ratas de ambos sexos con dosis equivalentes a 10 veces la DRH.

En los ensayos de reproducción, aunque no se produjo teratogénesis en ratas ni en conejos expuestos durante la organogénesis a dosis de amlodipino equivalentes a 10 y 20 veces, respectivamente, la DMRH, en las ratas se registró un aumento significativo (alrededor de 5 veces) de muertes intrauterinas y una reducción importante (alrededor del 50%) del tamaño de la camada.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial moderada a severa, controlada con los fármacos administrados individualmente a la misma concentración.

5. POSOLOGÍA

El bisoprolol se formula como sal fumarato y sus dosis se expresan en términos de bisoprolol. El producto se presenta como tabletas o comprimidos recubiertos contentivos de bisoprolol 5 o 10 mg y amlodipino 5 o 10 mg.

5.1. Dosis

Adultos

Dosis simple diaria (1 tableta o comprimido recubierto) de bisoprolol 5 o 10 mg - amlodipino 5 o 10 mg.

5.2. Dosis máxima

Bisoprolol 10 mg/día - amlodipino 10 mg/día.

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

Usar con precaución y ajuste de dosis basados en la respuesta clínica y tolerancia de cada paciente, sin exceder la dosis máxima diaria de 10 mg de ambos componentes.

Insuficiencia hepática

Usar con precaución y ajuste de dosis basados en la respuesta clínica y tolerancia de cada paciente, sin exceder la dosis máxima diaria de 10 mg de ambos componentes.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se han descrito pautas especiales de dosificación en estos pacientes.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas o comprimidos recubiertos

Administrar por vía oral con agua, con o sin alimentos y, preferiblemente, a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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)

Con bisoprolol

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Alteraciones del sueño, depresión.

Raras: Pesadillas, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos.

Raras: Síncope.

Trastornos oculares

Raras: Producción de lágrimas disminuida.

Muy raras: Conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: Deterioro de la audición.

Trastornos cardíacos

Muy frecuentes: Bradicardia.

Frecuentes: Agravamiento de la insuficiencia cardíaca.

Poco frecuentes: Alteraciones de la conducción AV.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión.

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historia de obstrucción de las vías aéreas.

Raras: Rinitis alérgica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Molestias gastrointestinales (como: náusea, vómito, diarrea y estreñimiento).

Trastornos hepato biliares

Raras: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Alopecia, inducción o empeoramiento (si ya existía) de psoriasis, inducción de erupción similar a la psoriasis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Debilidad muscular, calambres.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga.

Exploraciones complementarias

Raras: Elevación de los triglicéridos, aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT).

Con amlodipino

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Ganancia o pérdida de peso, sed.

Muy raras: Hiperglucemia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo, cambios de humor (incluyendo ansiedad).

Raras: Confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo, somnolencia,

Poco frecuentes: Insomnio, temblor, síncope, hipoestesia, parestesia.

Muy raras: Hipertonía, neuropatía periférica.

Frecuencia no conocida: Trastornos extrapiramidales.

Trastornos oculares

Frecuentes: Disturbios visuales (incluyendo diplopía).

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Tinnitus.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Palpitaciones.

Raras: Arritmias (incluyendo: bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular).

Muy raras: Infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Rubor.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Muy raras: Vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea.

Poco frecuentes: Rinitis, tos, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal, dispepsia, trastornos de motilidad intestinal (incluyendo: diarrea y constipación).

Poco frecuentes: Boca seca, vómito, disgeusia, flatulencia.

Muy raras: Hiperplasia gingival, gastritis, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Enzimas hepáticas elevadas, ictericia, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, exantema, prurito, urticaria, hiperhidrosis, decoloración de la piel, púrpura, alopecia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Muy raras: Fotosensibilidad, angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Hinchazón de los tobillos, calambres musculares.

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Trastornos de la micción, nicturia, frecuencia urinaria elevada, creatinina sérica elevada.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Ginecomastia, disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Edema.

Frecuentes: Fatiga, astenia.

Poco frecuentes: Malestar general, dolor de pecho.

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: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Con bisoprolol

El uso simultáneo del producto con antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas u otros agentes con actividad antihipertensiva y/o vasodilatadora aumenta el riesgo de hipotensión.

El uso concurrente de beta-bloqueantes oftálmicos (como timolol) para el tratamiento del glaucoma puede aumentar los efectos sistémicos del bisoprolol.

El uso concomitante de bloqueantes beta-adrenérgicos y antiarrítmicos clase I (como quinidina y disopiramida) o clase III (como amiodarona) puede potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción AV e inducir un efecto inotrópico negativo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La combinación de glucósidos digitálicos (como digoxina) con bloqueantes beta-adrenérgicos puede enlentecer la conducción AV y reducir la frecuencia cardíaca.

El uso combinado de bisoprolol con antihipertensivos de acción central (como clonidina o metildopa) puede conducir a reducción de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, y a vasodilatación.

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden exacerbar la hipertensión de rebote que ocurre tras la suspensión súbita de un tratamiento con clonidina.

El uso concurrente de bisoprolol y agonistas beta-adrenérgicos (como isoprenalina o dobutamina) puede reducir el efecto de ambos medicamentos.

En pacientes tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos el uso de anestésicos generales con efecto depresor miocárdico (como ciclopropano o tricloroetileno) puede dar lugar a hipotensión grave.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (como el ibuprofeno y similares) pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los bloqueantes beta-adrenérgicos.

La coadministración de bisoprolol y mefloquina puede aumentar el riesgo de bradicardia.

La rifampicina podría reducir la vida media del bisoprolol por inducción enzimática y comprometer con ello su eficacia

Con amlodipino

La coadministración de inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (como los antifúngicos azólicos, los antibióticos macrólidos, los antivirales inhibidores de proteasa o el diltiazem, entre otros) y amlodipino puede aumentar las concentraciones plasmáticas de éste y el riesgo de reacciones adversas. Los inductores de dicha enzima (como rifampicina, fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, entre otros), por el contrario, podrían reducir los niveles séricos del amlodipino y comprometer su eficacia terapéutica.

El uso de amlodipino en combinación con simvastatina, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o everolimus puede conducir a un incremento de la exposición sistémica total (ABC) de éstos y del consecuente riesgo de toxicidad.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No reportadas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido al potencial depresor de la contractilidad miocárdica de los bloqueantes beta-adrenérgicos, el uso de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva puede agravar la condición. Por lo tanto, se recomienda usar con precaución extrema en tales circunstancias y sólo tras asegurar una adecuada estabilización de la condición. Los riesgos de empeoramiento de la afección aplican también a los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo al amlodipino.

En pacientes con cardiopatía isquémica que reciben bloqueantes beta-adrenérgicos por tiempo prolongado la suspensión brusca del tratamiento puede conducir a exacerbación de la condición, arritmias ventriculares e infarto de miocardio. En pacientes con hipertiroidismo podría ocasionar una tormenta tiroidea. Por ello, de ser procedente el retiro del bisoprolol, debe hacerse con precaución y reducción gradual de la dosificación en un período de 7 a 14 días.

En pacientes que reciben bisoprolol y son sometidos a anestesia general por cirugía mayor se debe considerar la posibilidad de hipotensión y atenuación de la respuesta cardíaca refleja (taquicardia) al estímulo simpático. Para prevenir el riesgo, previo a la cirugía se debe retirar gradualmente el bisoprolol y completar el proceso 48 horas antes de la anestesia.

Dado el potencial broncoconstrictor de los bloqueantes beta-adrenérgicos en general, el bisoprolol debe ser usado con precaución extrema en pacientes con enfermedad broncoespástica y sólo cuando otras alternativas terapéuticas resulten ineficaces o estén contraindicadas. El uso concomitante de terapia broncodilatadora se considera aceptable.

Como los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar la taquicardia ocasionada por el hipertiroidismo y en pacientes diabéticos la inducida por la hipoglucemia, se debe considerar dicha posibilidad al usar bisoprolol en tales condiciones. Se recomienda precaución.

El uso de bisoprolol en pacientes con desórdenes circulatorios periféricos (como claudicación intermitente y enfermedad o síndrome de Raynaud) puede agravar la condición. Usar con precaución.

En pacientes con feocromocitoma, antes de usar bisoprolol se debe iniciar tratamiento con un bloqueante alfa-adrenérgico para evitar complicaciones. De no ser así, el uso del bisoprolol está contraindicado.

En pacientes con angina de Prinzmetal los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden aumentar el número y la duración de los ataques de angina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dado que el tratamiento con amlodipino se ha asociado a la posibilidad de hipotensión sintomática, particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa, se recomienda usar el producto con precaución en presencia de dicho factor de riesgo.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no interrumpir el tratamiento o alterar la dosificación del producto sin el conocimiento del médico.

El bisoprolol debe usarse con precaución en pacientes con bloqueo AV de primer grado debido a su potencial efecto negativo sobre el tiempo de conducción.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Como los ancianos, por lo general, resultan particularmente propensos a los efectos adversos de los medicamentos por presentar una mayor probabilidad de limitaciones funcionales y/o depurativas que podrían incrementar los riesgos en tal sentido, se recomienda extremar las precauciones al usar en ellos el producto.

La eficacia y seguridad de la combinación bisoprolol-amlodipino en menores de 18 años no han sido establecidas.

8.2. Embarazo

En los ensayos experimentales, aunque no se observó actividad teratogénica con el bisoprolol, hubo evidencias de toxicidad embrio-fetal (reabsorción incrementada), coincidente con lo señalado en términos generales respecto al uso de bloqueantes beta-adrenérgicos durante el embarazo. En tal sentido, se ha descrito que dichos agentes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual se ha asociado a la posibilidad de retrasos del crecimiento fetal, muerte intrauterina y aborto o parto prematuro; y pueden aparecer también reacciones adversas (como hipoglucemia y bradicardia) en el feto o en el recién nacido. Sumado a ello, los estudios con amlodipino, aunque tampoco mostraron teratogenicidad, reportaron efectos feto-tóxicos (mortalidad intrauterina) al igual que con bisoprolol. En consecuencia, y dado que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad del uso combinado de bisoprolol y amlodipino en mujeres embarazadas, la administración del producto durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Como el amlodipino se excreta en la leche materna y no se conoce si ocurre lo mismo con el bisoprolol, ni se dispone de información sobre la seguridad del uso combinado de dichos fármacos durante la lactancia, se debe evitar su administración en tales casos. En caso de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ser imprescindible su empleo por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No existe evidencia clínica ni experimental disponible que demuestre o sugiera un efecto adverso sobre la fertilidad asociado al uso de la combinación bisoprolol-amlodipino.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El uso del producto puede causar mareo, somnolencia y trastornos visuales, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de que tomen las previsiones correspondientes.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
- Insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de descompensación de la enfermedad que requieran tratamiento inotrópico intravenoso.
- Obstrucción de la vía de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica grave).
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapaso).
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo sinoauricular.
- Bradicardia sintomática.
- Hipotensión sintomática.
- Asma bronquial severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Formas graves de enfermedad oclusiva arterial periférica o de síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Los efectos más comunes que cabe esperar tras una sobredosis de bisoprolol incluyen bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo e hipoglicemia. La sobredosis de amlodipino, por su parte, puede dar lugar a vasodilatación periférica excesiva, hipotensión severa y, probablemente, taquicardia refleja.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

paciente, mas carbón activado) seguidas por tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia constante de la presión arterial, la función cardíaca y la función respiratoria. En presencia de hipotensión severa, manejar con posición Trendelenburg, fluidoterapia IV (solución salina normal) y, en casos extremos, aminas vasopresoras. Si se presenta bradicardia severa, tratar con atropina IV. En caso de broncoespasmo, manejar con salbutamol inhalado o bromuro de ipratropio y, si ocurre inflamación, corticoesteroides sistémicos o inhalados. Intubación y soporte ventilatorio en casos necesario. Administración de glucosa intravenosa si hay hipoglucemia.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

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

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

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.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2025.