

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ATEMPERATOR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg
Acido Valproico como sal magnésica
ATEMPERATOR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg
Acido Valproico como sal magnésica
ATEMPERATOR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 400 mg
Acido Valproico como sal magnésica
ATEMPERATOR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
Acido Valproico como sal magnésica
ATEMPERATOR SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 375 mg/ML
Ácido Valproico

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción del Ácido Valproico, pero su efecto está relacionado con un aumento directo o secundario de las concentraciones del neurotransmisor inhibidor GABA (ácido gammaaminobutírico), causado posiblemente por una disminución del metabolismo o por una disminución en la recaptación.

FARMACOCINÉTICA

El Ácido Valproico tiene una absorción rápida en el tracto gastrointestinal, la que se retrasa ligeramente cuando se consume en forma conjunta con los alimentos. En concentraciones séricas terapéuticas por encima de 50µg/ml la unión a proteínas es de un 90%, y en la medida que aumenta la concentración, la fracción libre se hace mayor, incrementando su concentración en el cerebro. El metabolismo de Ácido Valproico es fundamentalmente hepático. La vida media es muy variable, con un rango de 6 a 16 horas, y las concentraciones séricas terapéuticas varían de 50µg/ml a 100µg/ml. Se elimina por vía renal principalmente, conjugado como glucurónido y en pequeñas cantidades por las heces y por el aire expirado. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en un 10% en la leche materna.

INDICACIONES

El Acido Valproico está indicado para ser usado, solo o asociado, en el tratamiento de las convulsiones de ausencia simples (PetitMal) y en las crisis de ausencia complejas. El Ácido Valproico está indicado también como terapia adjunta en pacientes con múltiples tipos de convulsiones, incluyendo las crisis de ausencia. También es usado en el tratamiento de epilepsias tónico-clónicas.

CONTRAINDICACIONES

- El ácido Valproico no debe ser administrado a pacientes con alguna enfermedad hepática o con una disfunción significativa de la actividad del hígado.
- No se debe administrar en pacientes con hipersensibilidad comprobada al Ácido Valproico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pancreatitis: casos de pancreatitis que amenazan la vida han sido reportados en niños y adultos *que* han recibido ácido valproico. Algunos de los casos han sido descritos como una hemorragia con rápida progresión, desde síntomas iniciales hasta la muerte. Se han reportado casos después de un corto período de uso, como también después de haberlo administrado durante varios años. Los pacientes y quienes los tienen a cargo, deben saber que la aparición de dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, pueden ser síntomas de una pancreatitis que requiere pronta evaluación médica. Si se realiza el diagnóstico de pancreatitis, se debe discontinuar el ácido valproico y establecer un tratamiento alternativo

Existe evidencia que el uso de ácido valproico puede originar algunas alteraciones hepáticas que puede ser desde leves a severas e incluso fatales.

. Estos incidentes han ocurrido usualmente durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ser precedida por síntomas no específicos, tales como: pérdida del control de las convulsiones, malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómito.

Los pacientes deben ser evaluados por si presentan alguno de estos síntomas. Las pruebas de la función del hígado deben ser realizadas antes de la terapia y después a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses. Los médicos no solo deben tomar en cuenta las pruebas bioquímicas, ya que estas pueden no ser anormales en todos los casos, por lo que se debe también considerar los resultados de una cuidadosa historia médica y los exámenes físicos. Pueden ser de mayor riesgo los pacientes con terapias múltiples de anticonvulsivantes, los niños, aquellos individuos con desordenes metabólicos congénitos, aquellos con convulsiones severas acompañadas con letargo mental y aquellos con alteraciones orgánicas del cerebro.

La experiencia clínica indica que los niños menores de 2 años tienen un riesgo considerablemente alto de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos que presentan las características antes mencionadas. Cuando el ácido valproico es usado en este grupo de pacientes, se debe administrar con extrema precaución y como único fármaco. Los beneficios del control de las convulsiones deben ser considerados contra los riesgos que tiene el uso del ácido valproico en estos individuos.

En individuos de mayor edad que el grupo anterior, la experiencia clínica indica que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente.

El fármaco debe ser discontinuado inmediatamente en presencia de una disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresa a pesar de la discontinuación de la droga.

La frecuencia de los efectos adversos (particularmente el incremento de las enzimas hepáticas) puede ser relacionada con la dosis. El beneficio del control de las convulsiones, mediante un aumento de la dosis, debería ser considerado frente a la posibilidad de una incidencia mayor de los efectos adversos.

El ácido valproico es parcialmente eliminado en la orina como un Cetometabolito el cual puede llevar a una falsa interpretación de las pruebas de Cetonuria.

Embarazo

-Este producto no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, a menos que los tratamientos alternativos no sean

eficaces o no se toleren, porque el potencial teratogénico y el riesgo de desarrollar trastornos del desarrollo en niños expuestos a ácido valproico en el útero, son altos. El beneficio y riesgo del tratamiento se deben considerar cuidadosamente con regularidad, en la pubertad y durante la vida fértil de la mujer; así también debe replantearse la necesidad del medicamento cuando una mujer en tratamiento con ácido valproico planea un embarazo o queda embarazada.

Riesgo de exposición a ácido valproico durante el embarazo:

Tanto la monoterapia con ácido valproico como la politerapia que lo incluye, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluya ácido valproico está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con ácido valproico.

Malformaciones congénitas:

Los datos derivados de un meta-análisis (que incluye registros y estudios de cohorte) han mostrado que el 10,73% de los niños de madres epilépticas expuestas a ácido valproico en monoterapia durante el embarazo sufrieron malformaciones congénitas (95% CI: 8,126 – 13,29). Este riesgo de malformaciones, es más elevado que el que presenta la población sana, para la que el riesgo es de 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe un incremento en el riesgo.

Los datos disponibles muestran un aumento de la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos de malformaciones más frecuentes incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardíacos, defectos urogenitales y renales, defectos en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo.

Trastornos del desarrollo:

Los datos han mostrado que la exposición al ácido valproico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente pero, en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos, no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios en niños en edad preescolar expuestos a ácido valproico en el útero, muestran que hasta el 30-40% de ellos experimentan retrasos en el desarrollo temprano como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje (expresivo y comprensivo) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a ácido valproico en el útero fue una media de 7-10 puntos menor que los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a ácido valproico de que el riesgo de insuficiencia intelectual podría ser independiente del CI materno.

Los datos disponibles muestran que los niños expuestos a ácido valproico en el útero tienen un riesgo mayor de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces) comparados con la población general estudiada.

Datos limitados sugieren que los niños expuestos a ácido valproico en el útero pueden tener más posibilidades de desarrollar síntomas de déficit de atención / trastornos de hiperactividad (TDAH).

Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil:

El prescriptor se debe asegurar que la paciente entiende:

- La naturaleza y magnitud de los riesgos de la exposición al ácido valproico durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo
- La necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz.
- La necesidad de una revisión regular del tratamiento.
- La necesidad de consultar precozmente a su médico si está pensando quedarse embarazada o si existe la posibilidad de embarazo.
- Nunca suspender el medicamento por decisión unilateral, aún cuando se entere que ha quedado embarazada; lo que debe hacer es acudir a su médico e informarle
- Para prevenir crisis mayores, ácido valproico no debe ser discontinuado abruptamente, ya que esto puede precipitar un estado epiléptico que resulte en hipoxia que amenace la vida de la madre y del feto.

En mujeres que planeen quedarse embarazadas, se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible, El tratamiento con ácido valproico únicamente se debe continuar después de una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar, según sea el motivo de la indicación. No debe considerarse como una opción de tratamiento para condiciones que no estén asociadas con daño permanente o muerte (ej.Migraña)

Si una mujer quiere planear un embarazo:

- Durante el embarazo, las convulsiones tónico clónicas maternas y el status epilepticus con hipoxia pueden dar lugar a un riesgo concreto de muerte para la madre y el feto.
- En mujeres que planean quedarse embarazadas o que están embarazadas, se debe reevaluar el tratamiento con ácido valproico.
- En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben realizar todos los esfuerzos para pasar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.
- No se debe interrumpir el tratamiento con ácido valproico sin una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con ácido valproico para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar. Si en base a una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se continúa el tratamiento con ácido valproico durante el embarazo, se recomienda:
- Utilizar la mínima dosis eficaz de ácido valproico y dividir la dosis diaria en varias dosis pequeñas para tomarlas a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas. Suplementos de ácido fólico antes del

embarazo pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos, sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos al nacimiento o las malformaciones debidas a la exposición a ácido valproico. No se conoce si el riesgo de los defectos en el tubo neural o la disminución en el coeficiente intelectual de los hijos de mujeres que reciben ácido valproico se reduce por la administración de suplementación con ácido fólico sin embargo, la suplementación dietaria con ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo debe ser recomendada rutinariamente a las pacientes que deban utilizar ácido valproico.

- Es necesario establecer una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

Riesgo en el neonato:

- Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación. También se ha notificado afibrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se debe analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.
- Se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el tercer trimestre de embarazo.
- Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el embarazo.
- Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperreflexia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado ácido valproico durante el último trimestre del embarazo.

Fertilidad:

Estudios de toxicidad crónica en perros y ratas adultas demostraron reducida espermatogénesis y atrofia testicular, a dosis mayores que 200 mg/kg/día en ratas y mayores que 90 mg/kg/día en perros. Estudios de fertilidad segmento I, en ratas, han demostrado que en dosis hasta 350 mg/kg/día, por 60 días no afectan la fertilidad. El efecto de ácido valproico en el desarrollo de estas pruebas y en la producción de espermios y fertilidad en humanos es desconocido.

Lactancia

El ácido valproico es excretado en la leche materna. Las concentraciones en la leche materna, que han sido reportadas, varían entre 1 y 10% de las concentraciones del suero.

No se sabe que efectos tendría esto en niños que amamantan. Se debe tener precaución al administrar ácido valproico a mujeres que amamantan.

Disfunción hepática:

El ácido valproico no debe ser administrado en paciente que presentan alguna enfermedad hepática o una disminución significativa de esta actividad.

Existen informes de hiperaminocidemia con o sin letargo o coma, que puede estar presente en ausencia de pruebas para verificar el funcionamiento anormal del hígado. Si hay una elevación clínicamente significativa de los aminoácidos, el ácido valproico debe ser discontinuado.

Generales:

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de las plaquetas, y alteración de los parámetros de la coagulación, se recomienda practicar un recuento de plaquetas y pruebas de coagulación, antes de iniciar la terapia y a intervalos más o menos frecuentes. Se recomienda que los pacientes que están en tratamiento con ácido valproico sean monitoreados antes de practicar algún tipo de cirugía, especialmente en los que se refiere a recuento de plaquetas y parámetros de la coagulación. Si hay una clara evidencia de hemorragia, hematoma o un desorden de la hemostasis/coagulación, es un antecedente importante para reducir la dosis de ácido valproico o discontinuar la terapia.

Debido a que el ácido valproico puede interactuar con otros fármacos antiepilépticos administrados conjuntamente, las determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos usados en forma conjunta, son recomendadas, especialmente en la primera parte de la terapia.

Debido a que el ácido valproico puede producir una depresión del Sistema Nervioso Central, especialmente cuando se combina con otros depresores de este sistema (ej. Alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no comprometerse en operaciones arriesgadas, tales como: manejar un automóvil y/o operar maquinaria peligrosa, hasta tener la seguridad que no presentan somnolencia al usar este fármaco.

REACCIONES ADVERSAS.

Debido a que el ácido valproico y sus derivados han sido usualmente utilizados con otros fármacos antiepilépticos, no es posible en la mayoría de los casos, determinar si las reacciones adversas pueden ser atribuidas al fármaco solo, o a la combinación de varios.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.

El uso de ácido valproico durante el embarazo puede causar en el feto defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadia, malformaciones de las extremidades). La tasa de malformaciones congénitas en los bebés nacidos de madres que usan ácido valproico es aproximadamente cuatro veces más alta que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que utilizan otros anticonvulsivantes en monoterapia.

Trastornos del desarrollo: los datos han mostrado que la exposición al ácido valproico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente pero, en base a los datos

disponibles no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos, no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

Efectos gastrointestinales:

Los informes de efectos secundarios más comunes al inicio del tratamiento son: náuseas, vómitos e indigestión. Estos efectos son usualmente pasajeros y raramente requieren discontinuar la terapia. Se han reportado diarreas, dolor abdominal y estreñimiento. También se ha reportado anorexia con pérdida de peso y un aumento del apetito con incremento del peso. La administración de ácido valproico con recubrimiento entérico, puede reducir los efectos secundarios gastrointestinales.

Efectos en el SNC:

Se ha informado de algunos efectos sedantes en pacientes que reciben ácido valproico solo, pero se producen más a menudo en pacientes que reciben una terapia combinada. La somnolencia usualmente desaparece al reducir la medicación antiepiléptica combinada. Se han reportado también temblores en los pacientes que reciben ácido valproico y puede estar relacionado con la dosis. Muy rara vez se ha informado de ataxia, dolor de cabeza, nistagmus, diplopía, asterixis, “manchas en los párpados”, disartria, desvanecimiento y descoordinación. Casos de coma se han informado en pacientes que reciben ácido valproico solo o en conjunto con fenobarbital.

Efectos dermatológicos:

Se ha observado en algunos individuos un aumento transitorio en la pérdida del cabello. Raramente se ha observado erupción cutánea y eritema multiforme.

Efectos psiquiátricos:

Se han informado trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad y deterioro del comportamiento.

Efectos a nivel musculo-esquelético:

Se ha observado debilidad muscular.

Efectos hematológicos:

Se ha observado trombocitopenia. El ácido valproico inhibe la fase secundaria de la agregación de las plaquetas. Esto se puede reflejar en la alteración del tiempo de sangría. Se han informado también petequias, formación de hematomas y hemorragias. Se han reportado además leucopenia, eosinofilia, anemia y supresión de la médula ósea.

Efectos hepáticos:

Son frecuentes elevaciones menores de las transaminasas (ej. SGOT-SGPT) y LDH y parecen estar relacionadas con la dosis. Ocasionalmente los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen aumento plasmático de la bilirrubina hepática. <Estos resultados pueden reflejar potencialmente una hepatotoxicidad seria.

Efecto endocrino:

Se han presentado informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria y en raras ocasiones informes de crecimiento de mamas y galactorrea en pacientes que reciben ácido valproico y sus derivados.

Efecto pancreático:

En pacientes que recibieron ácido valproico y sus derivados existen informes de pancreatitis aguda, incluyendo en muy raras ocasiones casos fatales.

Efectos metabólicos:

Hiperaminoacidemia.

Se ha observado hiperglucemia y se ha asociado con resultados fatales en un paciente con hiperglucemia no cetónica pre-existente.

Se ha informado también que produciría irritación ocular

Carcinogénesis:

Los estudios con ácido valproico en roedores en altas dosis en el rango de 80 a 170 mg/kg/peso corporal al día, por dos años, mostraron la aparición de una variedad de neoplasmas y un incremento en la incidencia de fibrosarcomas y la aparición de adenomas pulmonares benignos.

La relación de estos resultados en seres humanos es desconocida.

Efectos Genitourinarios:

Enuresis.

Mutagénesis:

Los estudios in vitro realizados no muestran evidencias que el ácido valproico tenga un potencial mutagénico.

Otros efectos secundarios:

Edema en las extremidades.

INTERACCIONES

El ácido valproico puede potenciar la actividad depresora del alcohol en el SNC. La administración conjunta de ácido valproico con fármacos que poseen un alto grado de enlace proteico (ej.: aspirina, carbamazepina y dicumarol) puede resultar en una alteración de los niveles plasmáticos del fármaco. Existe evidencia que muestra que el ácido valproico puede causar un aumento de los niveles séricos de fenobarbital, disminuyendo el clearance renal. Este fenómeno puede resultar en una depresión severa del SNC. En todos los pacientes que reciben una terapia conjunta con barbitúricos deben ser evaluados los niveles plasmáticos del barbitúrico y de acuerdo a los resultados disminuir la dosis de éste.

La primidona es metabolizada a un barbiturato y por lo tanto puede ocurrir una interacción similar o idéntica a la descrita.

Al usar en conjunto ácido valproico y fenitoína ha habido informes de eliminación de las convulsiones y mejoría del estado epiléptico. La mayoría de los informes han hecho notar una disminución en la concentración total de fenitoína en el plasma. Las dosis de fenitoína deben ser ajustadas de acuerdo a la situación clínica individual.

El uso conjunto de ácido valproico y clonazepan, puede producir un status de "ausencia."

En los pacientes que reciben ácido valproico y etosuximida, especialmente junto con otros fármacos anticonvulsivantes, se deben monitorear los niveles sanguíneos, para observar si se producen alteraciones en las concentraciones plasmáticas de ambas drogas.

Se recomienda tener precaución cuando se administra ácido valproico con fármacos que afectan la coagulación, ej. aspirina, warfarina, etc.

VIA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS:

Se administra por vía oral.

Ante la necesidad de usar el medicamento en mujeres embarazadas o que deseen quedar embarazadas, se debe usar la menor dosis diaria total posible, la que se recomienda repartir al menos en 3 dosis diarias.

Dosis usual en adultos:

Anticonvulsivante:

Monoterapia

Las dosis iniciales son de 5 a 15 mg/kg de peso día. La dosis se incrementa a intervalos de una semana, en 5 a 10 mg/kg/peso al día, de acuerdo a las necesidades y a la tolerancia.

Politerapia:

Las dosis iniciales son de 10 a 30 mg/kg/peso corporal al día.

La dosis se incrementa a intervalos de una semana, en 5 a 10 mg por kg de peso corporal al día de acuerdo a las necesidades y a la tolerancia.

Si la dosis total diaria excede los 250 mg debería dividirse en dos o más tomas (usualmente cada 12 horas), disminuyendo la posibilidad de producir irritación gástrica.

Los pacientes geriátricos pueden requerir dosis más bajas.

Los individuos que toman medicamentos que provocan inducción enzimática a nivel hepático, pueden requerir una mayor dosis, dependiendo de la concentración plasmática.

Dosis límite en adultos:

No se deben prescribir dosis superiores a 60 mg/kg/peso corporal al día.

Dosis pediátricas:

Como anticonvulsivante en niños de 1 a 12 años de edad.

Monoterapia:

Las dosis iniciales son de 15 a 45 mg/kg/peso corporal al día.

Las dosis pueden ser incrementadas a intervalos de una semana en 5 a 10 mg/kg/peso corporal, al día, de acuerdo a las necesidades y a la tolerancia.

Politerapia:

Las dosis generalmente son de 30 a 100 mg/kg/peso corporal, al día

Los ajustes en las dosis dependen de la respuesta clínica y de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivante.

SOBREDOSIS:

Las sobredosis con ácido valproico pueden producir un coma profundo.

Debido a que los comprimidos de ácido valproico poseen recubrimiento entérico, el beneficio del lavado gástrico o la inducción del vómito, variará según el tiempo desde que se haya ingerido el fármaco. Las medidas generales de ayuda debieran ser aplicadas con particular atención, a la mantención de una adecuada función urinaria.

En algunos trabajos clínicos se ha informado que la naloxona revierte los efectos depresivos en el SNC, cuando hay una sobredosis de ácido valproico. Debido a que la naloxona puede teóricamente también anular los efectos antiepilépticos del ácido valproico, este fármaco debe ser usado con precaución en casos de sobredosis.

ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar fresco y seco, fuera del alcance de los niños.

FERRER CHILE S.A.