

## Endoclar Plus 10/14 - 10/28

Donepecilo clorhidrato 10 mg

Memantine clorhidrato

14/28 mg



Baliarda

Expendio bajo receta archivada  
Industria Argentina

**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**

### FORMULA:

#### Endoclar Plus 10/14:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Donepecilo clorhidrato 10,00 mg; Memantine clorhidrato 14,00 mg.

Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato:polvo de celulosa), dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina silicificada, HPMC, estearato de magnesio, HPMC 15, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

#### Endoclar Plus 10/28:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Donepecilo clorhidrato 10,00 mg; Memantine clorhidrato 28,00 mg.

Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato:polvo de celulosa), dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina silicificada, HPMC, estearato de magnesio, HPMC 15, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

### ACCION TERAPEUTICA:

Neuroprotector. Antidemencial. (Cód. ATC: N06DX - N06DA).

### INDICACIONES:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo en pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepecilo.

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

#### PROPIEDADES:

#### ACCION FARMACOLOGICA

- *Donepecilo clorhidrato:*

Las actuales teorías sobre la patogénesis de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de ellos a una deficiencia de la neurotransmisión colinérgica. Donepecilo clorhidrato es un inhibidor específico y

reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. A través de la inhibición de esta enzima, refuerza las funciones colinérgicas en el SNC.

- *Memantine clorhidrato:*

La constante activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato ha sido asociada a contribuir a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Memantine clorhidrato es un antagonista no competitivo y de afinidad moderada de los receptores NMDA. Previene los efectos de los niveles tóxicos de glutamato, elevados patológicamente, que pueden ocasionar disfunción neuronal.

#### FARMACOCINETICA:

- *Donepecilo clorhidrato:*

*Absorción:* clorhidrato de donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100%. Tras la administración oral de donepecilo clorhidrato, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 3-4 horas de la toma. La farmacocinética es lineal en el rango de 1-10 mg, administrados a razón de una toma diaria. El estado estacionario se logra luego de aproximadamente 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento. Una vez alcanzado éste, se observan infimas variaciones en las concentraciones plasmáticas de donepecilo clorhidrato y, en consecuencia, en su actividad farmacodinámica a lo largo del día.

La administración simultánea con los alimentos o, el momento de administración de la dosis (mañana o tarde), no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de donepecilo clorhidrato.

*Distribución:* el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12-16 l/kg. Donepecilo clorhidrato se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente albúmina y glucoproteína alfa-1-ácido).

*Metabolismo / eliminación:* donepecilo clorhidrato se excreta en la orina intacto y bajo la forma de múltiples metabolitos resultantes de la biotransformación hepática a través de CYP2D6 y CYP3A4 y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de donepecilo clorhidrato marcado con <sup>14</sup>C, la radioactividad plasmática, expresada como porcentaje de la dosis administrada, se recuperó en plasma como donepecilo clorhidrato intacto (53%) y 6-O-desmetil-donepecilo (11%), con similar actividad que donepecilo clorhidrato. Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina y el 15% se recuperó en materia fecal en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. Las concentraciones plasmáticas de donepecilo clorhidrato declinan con una vida media aproximada de 70 horas. De la radioactividad recuperada en orina, 17% correspondió a donepecilo clorhidrato.

No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática de donepecilo clorhidrato y/o de cualquiera de sus metabolitos.

*Poblaciones especiales:*

*Pacientes de edad avanzada:* las concentraciones plasmáticas me-

dias de donepecilo clorhidrato, en pacientes de edad avanzada con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

*Insuficiencia renal:* la insuficiencia renal de moderada a severa (Cl<sub>cr</sub><18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no afecta el clearance renal de donepecilo clorhidrato, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis.

*Insuficiencia hepática:* luego de una dosis única, el clearance de donepecilo clorhidrato disminuyó en un 20% en pacientes con cirrosis alcohólica estable.

- *Memantine clorhidrato:*

Se absorbe bien tras la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas. Se excreta principalmente inalterado en la orina y tiene una vida media de eliminación terminal de unas 60-80 horas. En un estudio que comparó la dosis de 28 mg de memantine clorhidrato de liberación prolongada, una vez al día, con 10 mg de liberación inmediata, dos veces al día, los valores de la C<sub>max</sub> y del ABC<sub>0-24</sub> fueron 48% y 33% mayores, respectivamente, para el régimen terapéutico con memantine clorhidrato de liberación prolongada.

*Absorción:* tras la administración de múltiples dosis de memantine clorhidrato de liberación prolongada, la C<sub>max</sub> se produce alrededor de 9-12 horas después de la toma. La administración de una dosis única de memantine clorhidrato simultánea con alimentos no influye sobre la absorción. Sin embargo, la C<sub>max</sub> se alcanza alrededor de 18 horas después de la administración con los alimentos, frente a 25 horas, aproximadamente, después de la administración lejos de las comidas.

*Distribución:* el volumen medio de distribución de memantine clorhidrato es 9,11 l/kg y la tasa de unión a proteínas plasmáticas es baja (45%).

*Metabolismo:* memantine clorhidrato sufre metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático CYP450 microsomal hepático no juega un papel significativo en el metabolismo de la droga.

*Eliminación:* la droga tiene una vida media de eliminación terminal de unas 60-80 horas. Alrededor del 48% del fármaco administrado se excreta sin cambios en la orina; el resto se convierte principalmente a tres metabolitos polares que poseen una mínima actividad antagonista del receptor NMDA: el conjugado N-glucuronido, memantine 6-hidroxilado, y memantine 1-nitroso-desaminado. Un total del 74% de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y el conjugado N-glucuronido. El clearance renal implica secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente de pH.

*Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* luego de la administración de una dosis única de 20 mg, el ABC<sub>0-∞</sub> se incrementó un 4%, 60% y 115% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal se incrementó un 18%, 41% y 95% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

*Insuficiencia hepática:* luego de la administración de una dosis

única de 20 mg, no hubo cambios en la exposición a memantine clorhidrato (basados en el ABC y la C<sub>max</sub>) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal se incrementó un 16% en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de memantine clorhidrato en pacientes con insuficiencia hepática severa.

*Pacientes de edad avanzada:* la farmacocinética de memantine clorhidrato en pacientes de edad avanzada es comparable a la de adultos jóvenes.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Endoclar Plus no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer. Debe administrarse por la noche en pacientes que ya reciben la dosis diaria de donepecilo 10 mg y una dosis terapéutica de memantine liberación inmediata o liberación prolongada. La elección de la combinación a dosis fijas de ambos principios activos dependerá de la dosis de memantine que recibe el paciente según el siguiente esquema:

Recibe:	Debe tomar:
Donepecilo clorhidrato 10 mg + Memantine clorhidrato 10 mg de liberación inmediata o 14 mg de liberación prolongada	1 comprimido recubierto de liberación prolongada de Endoclar Plus 10/14
Donepecilo clorhidrato 10 mg + Memantine clorhidrato 20 mg de liberación inmediata o 28 mg de liberación prolongada	1 comprimido recubierto de liberación prolongada de Endoclar Plus 10/28

En el caso de olvido de una toma de Endoclar Plus, se debe administrar la siguiente dosis según la posología prevista, sin duplicar la misma.

El tratamiento debe ser supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (como DSM IV o NINCDS-ADRD).

*Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia renal severa (Cl<sub>cr</sub>: 5-29 ml/min) estabulizados con memantine clorhidrato (½ comprimido de liberación inmediata de 10 mg, dos veces al día o, un comprimido de liberación prolongada de 14 mg, una vez al día) y donepecilo clorhidrato 10 mg, pueden iniciar el tratamiento con Endoclar Plus 10/14, una vez al día.

*Modo de administración:*

Endoclar Plus puede tomarse con o fuera de las comidas.

Los comprimidos recubiertos de liberación prolongada deben ingerirse enteros, sin masticar, partir ni triturar.

### CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia hepática severa. Lactancia.

### ADVERTENCIAS:

*Anestesia:* donepecilo clorhidrato, a través de su actividad anticolinérgica, podría exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

*Sistema cardiovascular:* debido a su acción farmacológica, los inhibidores de colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (como bradicardia, bloqueo cardíaco). La posibilidad de estos efectos debe tenerse en cuenta, especialmente en el caso de pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o aurículo-ventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de donepecilo clorhidrato.

*Sistema gastrointestinal:* a través de su acción primaria, los inhibidores de colinesterasa pueden incrementar la secreción gástrica ácida debido a una mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, durante el tratamiento con donepecilo clorhidrato será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (como pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos). Los estudios clínicos con donepecilo clorhidrato no mostraron un incremento, comparado con placebo, en la incidencia de úlcera péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo clorhidrato, al igual que con otros inhibidores de acetilcolinesterasa, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos. En la mayoría de los casos, estas reacciones adversas han sido leves y transitorias (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

*Sistema genitourinario:* como todos los fármacos colinómiméticos, donepecilo clorhidrato puede causar obstrucción de la salida de la vejiga. Todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (como modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida al género *Proteus*) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos.

*Sistema nervioso:* se cree que los agentes colinómiméticos, incluyendo donepecilo clorhidrato, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas.

*Sistema respiratorio:* debido a sus acciones colinómiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con cautela en pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

*Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:* dado que este producto puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias, y que

la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes, se recomienda precaución en pacientes que operan maquinarias peligrosas o conducen automóviles.

#### PRECAUCIONES:

**Insuficiencia hepática:** no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase CONTRAINDICACIONES).

**Insuficiencia renal:** (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

**Pacientes con enfermedades concomitantes:** la experiencia clínica en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión arterial no controlada es limitada. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantina en este grupo de pacientes.

**Embarazo:** no habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos potenciales para el feto.

**Lactancia:** se desconoce si memantina y donepecilo se excretan en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

**Pacientes de edad avanzada:** los estudios clínicos de donepecilo clorhidrato no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre pacientes mayores o, menores, de 65 años.

**Pacientes pediátricos:** no se dispone de estudios adecuados y bien controlados que demuestren la inocuidad y eficacia de donepecilo clorhidrato, en enfermedad alguna, en menores de 18 años.

#### Interacciones medicamentosas:

**Empleo de memantina clorhidrato con antagonistas de receptores NMDA:** el uso concomitante de memantina con otros antagonistas NMDA (amantadina, ketamina, dextrometorfano) no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, debido al riesgo de psicosis farmacotóxica, se desaconseja la administración concomitante.

**Efectos de alcalinizantes urinarios sobre memantina clorhidrato:** teniendo en cuenta que la eliminación renal de memantina se reduce hasta un 80% cuando se alcaliniza la orina hasta un pH=8,0 la administración de drogas como los inhibidores de la anhidrasa carbónica o bicarbonato de sodio puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de las reacciones adversas (véase ADVERTENCIAS).

**Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de donepecilo clorhidrato:** ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo *in vitro*. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. En un estudio con voluntarios sanos, ketoconazol incrementó

las concentraciones medias de donepecilo en un 36% aproximadamente. Estos y, otros inhibidores de CYP3A4 (como itraconazol, eritromicina) y los inhibidores de CYP2D6 (como fluoxetina), podrían inhibir el metabolismo de donepecilo. Los inductores de CYP3A4 y CYP2D6 (como fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de donepecilo clorhidrato. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo de donepecilo clorhidrato.

Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, la asociación de donepecilo y los fármacos antes citados debe ser realizada con precaución.

**Empleo de donepecilo clorhidrato con agentes anticolinérgicos:** debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de colinesterasa poseen el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

**Empleo de donepecilo clorhidrato con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de colinesterasa:** cuando los inhibidores de colinesterasa se administran concurrentemente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos (como betanecol), se puede esperar un efecto sinérgico.

#### REACCIONES ADVERSAS:

- **Donepecilo clorhidrato:**

Con una frecuencia  $\geq 5\%$ , dos veces la frecuencia observada con placebo, e independientemente de la dosis, se ha reportado: diarrea, anorexia, vómitos, náuseas, insomnio, calambres musculares, fatiga, equimosis.

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: en los ensayos clínicos controlados de donepecilo clorhidrato, la tasa de interrupción debida a reacciones adversas fue de aproximadamente 12%, frente a 7% para los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas, que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: anorexia (2%), náuseas (2%), diarrea (2%), infección del tracto urinario (2%).

**Reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos controlados:** los signos y síntomas emergentes del tratamiento, reportados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron donepecilo clorhidrato, en estudios clínicos placebo-controlados, y cuya frecuencia fue superior a la del grupo placebo, fueron: **Cardiovasculares:** síncope, hipertensión, hemorragia.

**Metabólicas y nutricionales:** incremento de creatinina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipemia.

**Músculoesqueléticas:** artritis.

**Neurológicas:** mareos, somnolencia.

**Psiquiátricas:** insomnio, depresión, nerviosismo, hostilidad, alucinaciones, confusión, desorden de la personalidad, labilidad emocional.

**Urogenitales:** incontinencia urinaria.

**Otras:** cefalea, dolor de localización diversa, fiebre, eczema.

**Reportes postcomercialización:** además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, desde la introducción de

donepecilo en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): dolor abdominal, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, rash.

- **Memantine clorhidrato:**

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento afectaron al 10% de los pacientes tratados con memantina liberación prolongada en estudios clínicos controlados, comparado con el 6% de los pacientes del grupo placebo. La reacción adversa más comúnmente asociada con la discontinuación del tratamiento, reportada con una incidencia superior a placebo, fue vértigo.

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados, reportadas con una incidencia  $\geq 5\%$  y superior a placebo, fueron: cefalea, diarrea, mareos.

Con una incidencia superior al 2% e igual o superior a placebo, se han reportado:

**Neurológicas:** somnolencia.

**Psiquiátricas:** reacción agresiva, ansiedad, depresión.

**Cardiovasculares:** hipertensión, hipotensión.

**Gastrointestinales:** constipación, vómitos, dolor abdominal.

**Metabólicas y nutricionales:** disminución del peso.

**Musculoesqueléticas:** dolor de espalda.

**Urinarias:** incontinencia urinaria.

**Otras:** síndrome gripal.

**Reportes postcomercialización:** desde la introducción de memantina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): pancreatitis, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, ideación suicida, agranulocitosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

#### SOBREDOSIFICACION:

- **Donepecilo clorhidrato:**

Las sobredosis con inhibidores de colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso, convulsiones. Es posible que se produzca debilidad muscular progresiva que puede causar la muerte si la misma compromete los músculos respiratorios.

**Tratamiento:** suministrar medidas generales de soporte. Los anticolinérgicos terciarios, como atropina, pueden usarse como antidoto para la sobredosis con donepecilo clorhidrato. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulada para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos

conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios, tales como glucopirrolato. No se sabe si donepecilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

- **Memantine clorhidrato:**

Los signos y síntomas reportados por sobredosis con formulaciones de memantina (monodroga o combinadas con otras drogas y/o alcohol) en estudios clínicos y con productos del mercado, incluyen: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el electrocardiograma, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, agitación, movimientos más lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos, debilidad. Se ha informado un caso de sobredosis en un paciente que ingirió 2,0 g de memantina en combinación con medicación hipoglucemiante, reportándose: coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente.

Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 g/día de memantina liberación prolongada durante 31 días reportándose: elevación del ácido úrico sérico, elevación de la fosfatasa alcalina sérica y bajo recuento de plaquetas.

**Tratamiento:** en caso de sobredosis deberá instaurarse un tratamiento sintomático y de soporte. La eliminación de memantina puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de: **Hospital Posadas** (011) 4654-6648 / 4658-7777 **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez** (011) 4962-2247 / 6666

#### PRESENTACION:

**Endoclar Plus 10/14:**

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Comprimidos redondos, color amarillo claro.

**Endoclar Plus 10/28:**

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Comprimidos redondos, color amarillo oscuro.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.132

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Octubre 2016.

 **Baliarda S.A.**  
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

700052