

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

IPP-A

1. DENOMINACIÓN GENÉRICA

CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO

2. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Tableta

Formulación: Cada tableta contiene:

Clonixinato de lisina 250 mg

Diclofenaco sódico 50 mg

Excipiente cbp 1 tableta

3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA) está compuesto por una combinación de 250 mg de Clonixinato de lisina (CL) y 50 mg de Diclofenaco sódico (D). Si bien ambos fármacos son analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), el Diclofenaco tiene una acción antiinflamatoria predominante, mientras que en el caso del Clonixinato de lisina la acción que predomina es la analgésica.

CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA) está diseñado para aquellos casos en los que además de retirar el dolor es necesario inhibir la inflamación de los tejidos involucrados.

CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA) tiene la ventaja de aliviar el dolor con una elevada eficacia, la cual es mayor que la que se obtiene al administrar cualquiera de los fármacos en su formulación por separado a la misma dosis que se tiene en la combinación, esto ha quedado ampliamente demostrado en los estudios de eficacia realizados los cuales se revisan más adelante.

El **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** está indicado en los siguientes casos:

Cirugía: Dolor en intervenciones ginecológicas, ortopédicas, urológicas y de cirugía general.

Dolor post-quirúrgico en ginecología.

Traumatología y Ortopedia: Dolor por traumatismos en general, luxaciones, esguinces, fracturas, mialgias, lumbalgias, miositis, artrosis, poliartritis y neuritis.

Ginecología y Urología: Dismenorrea, mastalgia, anexitis, dolor posparto y postepisiotomía, uretritis, cistitis, prostatitis, dolor puerperal y urolitiasis.

Odontología: Estomatitis, Odontalgias (extracciones dentales y periodontitis).

Proctología y Aparato Digestivo: Dolor por hemorroides, fisuras, fístulas, en cirugía

proctológica y en colelitiasis.

Medicina general: Gota, afección de tejidos blandos, cefalea, otalgias, sinusitis, herpes zoster, neuritis, neuralgias, dolor reumático.

Oncología: Una alternativa en el alivio del dolor de origen canceroso. **Reumatología:** Gota, cuadros agudos de procesos reumáticos.

4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

El Clonixinato de lisina (CL) es un analgésico no narcótico que inhibe específicamente a la enzima prostaglandina sintetasa, responsable de la síntesis de prostaglandinas PGE y, estimulantes directos de los neuroreceptores del dolor. Al bloquear su producción, evita la captación de la sensibilidad dolorosa, independientemente de la causa, intensidad y localización. También se ha demostrado que el Clonixinato de lisina inhibe a la bradiquinina y a

la prostaglandina PGF_{2α} ya producidas, por lo que se considera como un antagonista directo de los mediadores del dolor. Cuenta con un potente efecto analgésico, sin alterar las

constantes vitales ni el estado de conciencia, ya que es un analgésico no narcótico. Dosis de 300 mg de Clonixinato de lisina son equipotentes a 6 mg de sulfato de morfina. No deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el tiempo de sangrado.

El Diclofenaco (D) tiene un mecanismo de acción inhibitorio de la síntesis de las prostaglandinas asociadas a la inflamación, el dolor y la fiebre. La actividad del Diclofenaco en los tejidos inflamados consiste en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas PGE₂ y

tromboxano TXB₁ en un 50-60% y de la prostaglandina PGF_{2α} en un 30%. Adicionalmente inhibe la migración leucocitaria, así como la actividad de la catepsina B1 disminuyendo la degradación del cartílago articular.

En base a la farmacodinamia de ambos principios activos, **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** está diseñado para aquellos casos en los que además de retirar el dolor es necesario inhibir la inflamación de los tejidos involucrados.

Estudios preclínicos: Se realizó un estudio en ratones, en los que se emplearon los modelos de dolor visceral e inflamatorio, a los que se les administraron i.p. soluciones de Diclofenaco sódico y Clonixinato de lisina solos o en combinación, bajo distintas proporciones y concentraciones.

Haciendo análisis isobolográfico, se demostró que la combinación CLD contenida en **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** a una proporción 5:1 (CL:D) resultó en una adecuada eficacia analgésica de manera que la necesidad de cada activo se redujo 35 veces respecto a su uso individual de cada fármaco.

En otro estudio realizado en ratas, se pudo comprobar el efecto antiinflamatorio de la combinación CLD. En este estudio se empleó el modelo de inflamación de larga duración por carragenina, evaluando la respuesta inflamatoria cada 8 h durante 48 h. Los resultados de este trabajo demuestran que la combinación CLD que contiene la formulación de **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** administrada de forma repetida es capaz de reducir significativamente el proceso inflamatorio inducido por la carragenina en ratas. Lo anterior sugiere que la administración en dosis múltiple de este tratamiento puede ser de utilidad en la terapia de procesos que involucran estados de inflamación prolongada y/o crónica, así como en el tratamiento del dolor inflamatorio independientemente de la evolución del proceso de inflamación *per se*.

Estudio clínico: Se realizó un estudio para evaluar la eficacia analgésica y antiinflamatoria y en el control del *trismus*, así como la tolerabilidad de **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** (CLD; 250 mg + 50 mg p.o. c/8 h) en comparación con la medicación estándar: ibuprofeno (IBU; 600 mg p.o. c/ 8 h) o ketorolaco (KT; 10 mg p.o. c/8 h) en el modelo del tercer molar impactado. Participaron 18 pacientes (n=6 por grupo) con dolor agudo subsecuente a la extracción de un tercer molar impactado. Los pacientes recibieron la primera dosis de analgésico inmediatamente después de la cirugía y evaluaron la medicación del estudio durante un periodo de 72 horas con una escala visual-análoga de 10 cm.

El análisis de este estudio demostró que a las 24 h (postoperatorio medio) y 72 h (resolución del postoperatorio), el alivio del dolor en el grupo tratado con **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** es estadísticamente superior al mostrado por el grupo tratado con IBU, y en promedio superior a KT a las 72 h. Más aún, empleando el consumo de medicación de rescate (50 mg de tramadol) como un indicador secundario de analgesia, se demostró que 66% de los pacientes tratados con IBU a partir de las 48 h del postoperatorio, y un 16% de pacientes con KT a las 72 h, requirieron medicación de rescate, en tanto que ningún paciente con **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** lo requirió. La magnitud de inflamación fue menor en el grupo tratado con **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)**.

Los resultados en cuanto al *trismus*, fueron similares en todos los grupos. Por lo anterior se puede concluir que la eficacia analgésica de **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** Clonixinato de lisina (250 mg) + Diclofenaco (50 mg) c/8 h es superior a la producida por la dosis estándar de Ibuprofeno (600 mg p.o. c/8 h) y al menos equivalente a la producida por Ketorolaco (10 mg p.o. c/8 h) para el tratamiento del dolor postoperatorio producido por la extracción de un tercer molar inferior impactado. Adicionalmente, la administración transoperatoria de la combinación se tradujo en una disminución del proceso inflamatorio y del *trismus* asociado, que no es diferente de la producida por ibuprofeno o ketorolaco, pero a diferencia de éstos no se requirió medicación de rescate en ningún paciente. Estos resultados comprueban el efecto analgésico y antiinflamatorio de **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** Clonixinato de lisina (250 mg)/Diclofenaco sódico (50 mg) c/8 h, y confirman por otra parte el perfil favorable de tolerabilidad y seguridad encontrado en los estudios preclínicos.

Propiedades Farmacocinéticas

El Clonixinato de lisina administrado por vía oral se absorbe rápidamente alcanzando una concentración plasmática máxima en menos de una hora. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos, es metabolizado parcialmente a nivel hepático y se elimina por la vía urinaria. Las concentraciones séricas por vía oral o intravenosa son similares a partir de los 75 minutos, disminuyen a las 4 horas y desaparecen a las 6 horas, lo que muestra el bajo poder acumulativo de este fármaco a nivel sérico.

El Diclofenaco sódico se absorbe rápida y completamente en el duodeno, alcanzando concentraciones plasmáticas significativas a los 30 minutos después de su administración, y las concentraciones plasmáticas máximas se logran dos o tres horas después. Cuando se administra con los alimentos se reduce la tasa pero no se altera el grado de absorción.

El fármaco se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (99.7%), principalmente a la albúmina, y su vida media en el plasma es de una a dos horas. El Diclofenaco se distribuye ampliamente en el organismo de tal manera que su biodisponibilidad sistemática es sólo cerca de 50%, encontrándose las mayores concentraciones en hígado y riñón. El fármaco es metabolizado en el hígado por el CYP2C a 4-hidroxidiclofenaco como metabolito principal y otras formas hidroxiladas.

Después de la glucuronidación y sulfatación, los metabolitos son excretados por la orina (65%) y por la bilis (35%). Las dosis repetidas de Diclofenaco no producen acumulación en el adulto normal. La vida media de su excreción es de 1.2 a 2.0 horas.

En un estudio clínico en el que se compararon dos formulaciones de Prestoflam® LD, se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos de Clonixinato de lisina y Diclofenaco. El estudio incluyó a 26 voluntarios sanos y contó con un diseño de dosis oral única, cruzado, aleatorizado, longitudinal, prospectivo, doble ciego, con dos periodos, dos tratamientos, y dos secuencias de administración, con una duración de 24 h por cada periodo, y un periodo de lavado de 3 días entre periodos.

El resultado del estudio mostró equivalencia en la biodisponibilidad de ambas formulaciones, siendo los parámetros farmacocinéticos de la formulación de fabricación más reciente los siguientes:

Prestoflam® LD Tabletas (CL/D 250 mg/50 mg)				
	Clonixinato de lisina		Diclofenaco	
Parámetro	Media	DE	Media	DE
T _{max} (h)	0.584	0.140	0.571	0.464
C _{max} (µg/ml)	23.718	5.417	1.868	0.594
t _{1/2} (h)	0.922	0.180	0.913	0.284
ABC _{0-t} (h*µg/ml)	37.990	9.820	1.763	0.374
ABC _{0-inf} (h*µg/ml)	39.401	9.716	1.815	0.384
Ke (h ⁻¹)	0.781	0.160	0.834	0.270
TMR (h)	1.489	0.236	1.159	0.301

Tmax: Tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima desde la administración del medicamento; Cmax: Concentración plasmática máxima; $t_{1/2}$: Vida media de eliminación; ABC_{0-t} : Área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo t; ABC_{0-inf} : Área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada a infinito; Ke: Constante de eliminación; TMR: Tiempo medio de residencia.

Media: Promedio de los parámetros farmacocinéticos determinados en los 26 sujetos DE: Desviación estándar de la media

5. CONTRAINDICACIONES

CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los fármacos o a los componentes de la fórmula, durante el embarazo y lactancia, menores de 16 años, personas con úlcera gástrica o intestinal activa, sangrado o hemorragia gastrointestinal o perforación. Insuficiencia renal, cardíaca o hepática severa, como otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), el Diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otros AINES precipitan ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

6. PRECAUCIONES GENERALES

La dosis debe fijarse en cada paciente de acuerdo con la intensidad del dolor y la respuesta al tratamiento, prefiriéndose la dosis menor si ésta es eficaz.

Al administrar CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA) a pacientes hipertensos o cardiopatas deberá vigilarse la tensión arterial y la aparición o exacerbación de edema.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Estudios en animales para obtener la teratogenicidad del Clonixinato de lisina, no mostraron evidencias de alteración en la gestación ni en el desarrollo embrionario, logrando que todos los productos de la gestación fueran constitucionalmente sanos. Sin embargo hasta tener mayor experiencia clínica sobre su uso, se recomienda no utilizarlo durante el embarazo ni la lactancia.

No existen estudios controlados sobre el uso del Diclofenaco en la mujer embarazada. Por tal motivo, aunque los estudios de reproducción en animales, no han detectado alteraciones fetales, este medicamento no debe usarse en la mujer embarazada.

El Diclofenaco se ha encontrado en la leche materna durante la lactancia, por ello, no se recomienda su uso durante esta etapa.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En los estudios clínicos realizados en México con **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)**, tanto la administración en dosis única en el estudio de farmacocinética como la administración en dosis múltiple de **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** en el estudio de eficacia analgésica en el Modelo del Tercer Molar Inferior Impactado, no se reportaron eventos adversos para esta combinación. Durante su comercialización se presentó un único reporte de EA espontáneo que consistió de ardor epigástrico.

Para conocer los efectos tóxicos en el tracto gastrointestinal que pudieran presentarse como consecuencia del uso de dosis elevadas o bien en forma crónica con la combinación CLD, se hizo un estudio en ratones en el que se empleó el modelo de exacerbación por etanol para reconocer la capacidad de un fármaco para empeorar la condición de un proceso ulcerogénico y por tanto evaluar el daño gástrico potencial después de una exposición aguda a los tratamientos de prueba. La administración de Diclofenaco, Clonixinato de lisina y la combinación CLD a las dosis efectivas más altas empleadas en el modelo de evaluación del efecto antiinflamatorio provocaron la exacerbación del daño gástrico inducido por la administración intragástrica de etanol medido tanto por escalas ordinales de observación del daño, como medidas por la escala "Índice Ulcerogénico" (IU), que toma en cuenta la suma de la longitud de todas las zonas de lesión. Según esta última escala, en comparación con las lesiones que por si mismo provoca el etanol (grupo control).

De los resultados se hizo evidente que el IU de **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** fue significativamente inferior al de Diclofenaco pero no presentó diferencia respecto a Clonixinato de lisina. En base a los ensayos de histopatología se pudo evidenciar que la administración tanto aguda como subcrónica de Diclofenaco en dosis elevadas induce un daño tisular caracterizado por la necrosis del tejido epitelial, la infiltración leucocitaria y la reacción inflamatoria.

Tales eventos ocurrieron de forma mucho menos aparente en los grupos tratados con CL y CLD **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)**.

Ninguno de los tratamientos produjo cambios en los reflejos pineales o en la conducta que pudiera reflejar alteraciones en el sistema nervioso central.

En conclusión todas las evidencias presentadas en estos estudios sugieren que el uso de la combinación de **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** presenta un perfil de toxicidad mucho menor que la de los fármacos individuales (D y CL) aún cuando previamente se ha demostrado que su eficacia farmacológica es significativamente mayor.

Con relación a los antecedentes de uso de Diclofenaco y Clonixinato de lisina por separado, entre los eventos que se han presentado, podemos mencionar los siguientes:

Tracto gastrointestinal: Ocasionales: dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia y anorexia.

Raras veces: hemorragias gastrointestinales (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

En casos aislados: estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, estenosis intestinales, trastornos intestinales bajos, como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; estreñimiento, pancreatitis.

Sistema nervioso central: En ocasiones: cefaleas, mareo o vértigo.

Raras veces: somnolencia.

En casos aislados: trastornos de la sensibilidad, inclusive parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

Alteraciones de los sentidos: Casos aislados: trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), pérdida de oído, tinnitus, alteraciones del gusto.

Piel: En ocasiones: eritema o erupciones.

Raras veces: urticaria. En casos aislados: erupciones vesiculares, eccemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermólisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad; púrpura, inclusive púrpura alérgica.

Riñones: Raras veces: edema. En casos aislados: insuficiencia renal aguda, alteraciones urinarias como hematuria y proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar

Hígado: En ocasiones: incremento de las aminotransferasas séricas.
Raras veces: hepatitis con o sin ictericia. En casos aislados: hepatitis fulminante.

Hipersensibilidad: Raras veces: reacciones de hipersensibilidad como asma, reacciones sistémicas anafilácticas o anafilactoides inclusive hipotensión.
En casos aislados: vasculitis, neumonitis .

Sistema cardiovascular: En casos aislados: palpitación, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se recomienda su administración concomitante con:

-El ácido acetilsalicílico, ya que éste mismo desplaza al Diclofenaco sódico de su unión proteica causando una disminución de las concentraciones hemáticas, niveles óptimos y áreas debajo de la curva.

-Anticoagulantes: aunque el Diclofenaco ha demostrado que no interactúa con los anticoagulantes Warfarínicos, su empleo debe supervisarse ya que otros analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos sí lo hacen.

Por otra parte, debido a que las prostaglandinas juegan un papel importante en la hemostasis y los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos alteran la agregación plaquetaria, debe tenerse cuidado cuando el Diclofenaco se administre con Warfarina.

-El Metotrexato, la digoxina la ciclosporina: al igual que los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos alteran las síntesis de las prostaglandinas renales, por lo que su uso concomitante puede aumentar el riesgo de toxicidad.

-Litio. El Diclofenaco sódico reduce la depuración renal de litio, aumenta sus concentraciones hemáticas y su toxicidad.

-Hipoglicémicos orales. El Diclofenaco no altera el metabolismo de la glucosa ni la acción de las drogas hipoglicemiantes orales en individuos sanos. Sin embargo, existen reportes aislados de alteraciones sobre los efectos de la insulina y de los hipoglicemiantes orales.

-La acción con los diuréticos pueden inhibir la actividad del Diclofenaco y a la vez su administración simultánea con diuréticos ahorradores de potasio puede causar hiperpotasemia.

Ya que el Clonixinato de lisina no altera la coagulación, no existe interacción con medicamentos anticoagulantes y no se requieren ajustes de las dosis.

10. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El Clonixinato de lisina no altera el funcionamiento de los distintos órganos de la economía, ni ocasiona modificaciones histopatológicas ni bioquímicas. No se han detectado, alteraciones de pruebas de laboratorio.

En un 15% de los enfermos que toman Diclofenaco sódico se produce aumento moderado de la actividad plasmática de las transaminasas hepáticas; estos valores pueden aumentar más de tres veces en un pequeño porcentaje de pacientes, en especial, aquellos que son tratados de osteoartritis. Por lo general, el aumento de las transaminasas es reversible y sólo rara vez se asocia con evidencia clínica de hepatopatía. Debe evaluarse la actividad de las transaminasas durante las primeras ocho semanas de tratamiento.

Deberá suspenderse el medicamento si persisten los valores anormales o si se desarrollaran otros signos y síntomas.

En el estudio clínico de eficacia y seguridad de **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)**, se realizaron pruebas de laboratorio para evaluar un posible daño renal o hepático.

Las pruebas de funcionamiento hepático y renal realizadas después de 72 horas de tratamiento con **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)** Clonixinato de lisina (250 mg) + Diclofenaco (50 mg) c/8 h no mostraron diferencias antes ni después del tratamiento.

11. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

El Clonixinato de lisina no ha demostrado ser teratogénico, mutagénico ni carcinogénico. Tampoco ha demostrado efectos nocivos sobre la fertilidad.

Los estudios de carcinogénesis conducidos en ratas, empleando dosis de 2 mg/kg/día, no revelaron incrementos significativos en la frecuencia de tumores.

El Diclofenaco sódico no mostró potencial mutagénico en diversos estudios, incluyendo la prueba de Ames.

12. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN Vía de administración: Oral.

Dosis: Pacientes mayores de 16 años y adultos.

Dosis de Ataque: Hasta 4 tabletas al día (1 cada 6 horas), máximo 2 días. **Terapia de**

Mantenimiento: 1 tableta cada 8 o cada 12 horas.

13. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

No se ha informado respecto a la presencia de casos de sobredosis con **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)**. La dosis empleada y aconsejada está muy lejos de la dosis tóxica; aún así, en algunos pacientes podría presentarse hipotensión, tinnitus, vértigo y mareo, dolor abdominal, náuseas y vómito.

En un estudio de toxicología en ratones con la combinación CLD, se pudo estimar que la dosis letal 50 de la combinación es de 804.85 mg/kg, lo que representa un valor casi 200 veces mayor que la dosis requerida de CLD para generar un buen efecto analgésico y un efecto antiinflamatorio.

Como medida de tratamiento ante una sobredosis o ingesta accidental de **CLONIXINATO DE LISINA/DICLOFENACO (F.F. TABLETA)**, se aconseja mantener vías aéreas permeables y corrección de signos vitales, lavado gástrico y aspiración y forzar la diuresis.

14. PRESENTACIÓN

Caja con 14 y 30 tabletas de 250 mg/50 mg.

15. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco.

16. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo o la lactancia. (LOGO)

No se administre a menores de 16 años.

No se deje al alcance, ni a la vista de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y a la unidad de farmacovigilancia de Farmacéuticos Rayere, S. A.: fv@rayere.com.mx

17. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.

Emiliano Zapata No. 72, Col. Portales, C.P. 03300, Deleg. Benito Juárez, D.F., México.

18. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO E IPP

Reg. No. 394M2008 SSA IV