

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

IPP – A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

NOPATIC®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

GABAPENTINA

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Formulación: Cada cápsula contiene:

Gabapentina	300 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Epilepsia: Gabapentina está indicada como tratamiento único de crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos y en niños mayores de 12 años. Gabapentina está indicada para el tratamiento coadyuvante de crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos y niños mayores de 12 años.

Dolor neuropático: Gabapentina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes de 18 años de edad y mayores.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción:

La Gabapentina está relacionada estructuralmente con el neurotransmisor GABA (ácido gama aminobutírico), pero su mecanismo de acción es diferente al de muchos fármacos que interactúan con la sinapsis GABA, tales como valproato, barbitúricos, benzodiacepinas, inhibidores de la transaminasa GABA, inhibidores de la captación de GABA, agonistas GABA y profármacos de GABA.

Estudios *in vitro* con Gabapentina marcada radiactivamente han caracterizado un nuevo sitio de fijación de péptidos en tejidos cerebrales de la rata, incluyendo la neocorteza y el hipocampo, que podrían estar relacionados con la actividad anticonvulsiva de Gabapentina y sus derivados estructurales. Sin embargo, la identificación y la función del sitio de fijación de Gabapentina todavía no han sido dilucidadas.

En concentraciones clínicamente relevantes, Gabapentina no se fija a los receptores cerebrales de otros fármacos o de neurotransmisores cerebrales, incluyendo receptores de GABA_A, GABA_B, benzodiacepina, glutamato, glicina o N-metil-d-aspartato.

Farmacocinética y metabolismo: Gabapentina no interactúa *in vitro* con los canales de sodio, por lo que es diferente a fenitoína y carbamazepina. Gabapentina reduce parcialmente las respuestas al agonista del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en algunos sistemas de prueba *in vitro*, pero sólo en concentraciones mayores de 100 mcM, las cuales no se obtienen *in vivo*. Gabapentina reduce ligeramente la liberación de los neurotransmisores monoamínicos *in vitro*. La administración de Gabapentina a ratas aumenta el recambio del GABA en varias regiones del cerebro, de una manera semejante al valproato de sodio, aunque en diferentes regiones del cerebro. La relevancia de estas diferentes acciones de Gabapentina para los efectos anticonvulsivos no ha sido establecida. En animales, Gabapentina penetra fácilmente al cerebro y evita las convulsiones causadas por electrochoque máximo, por convulsivantes químicos, incluyendo inhibidores de la síntesis de GABA y en modelos genéticos de convulsiones. La biodisponibilidad de Gabapentina no es proporcional con la dosis. Esto es, conforme se incrementa la dosis, la biodisponibilidad disminuye. Después de su administración por vía oral, las concentraciones plasmáticas pico de Gabapentina se observan dentro de 2 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de Gabapentina es de aproximadamente 60%. Los alimentos (incluyendo una comida con alto contenido de grasas) no tienen efecto sobre la farmacocinética de Gabapentina. La eliminación de Gabapentina del plasma es descrita ópticamente por una farmacocinética lineal. La vida media de eliminación de Gabapentina es independiente de la dosis y tiene un valor promedio de 5 a 7 horas. La farmacocinética de Gabapentina no es afectada por la administración repetida y las concentraciones plasmáticas en estado estable pueden ser estimadas en base a los datos obtenidos con la administración de dosis únicas. Aunque en los estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas de Gabapentina generalmente fueron entre 2 y 20 mcg/ml, estas concentraciones no fueron predictivas de seguridad o de eficacia. Las concentraciones plasmáticas de Gabapentina son proporcionales con dosis de 300 o 400 mg cada 8 horas

La Gabapentina no se fija a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 57.7 litros. En los pacientes con epilepsia, las concentraciones de Gabapentina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son aproximadamente 20% de las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estable. Gabapentina es eliminada exclusivamente por excreción renal. No hay evidencia de metabolismo en el hombre. La Gabapentina no induce las enzimas oxidasas de función mixta, responsables del metabolismo de los fármacos. En pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal, se encuentra disminuido el aclaramiento plasmático de Gabapentina.

La constante de la velocidad de eliminación, el aclaramiento plasmático y aclaramiento renal de Gabapentina, son directamente proporcionales a la depuración de creatinina. Gabapentina es removida del plasma por hemodiálisis.

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida o que estén sometidos a hemodiálisis (ver Dosis y vía de administración). La farmacocinética de Gabapentina se estudió en 24 niños sanos, con edades de 4 a 12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de Gabapentina en los niños son similares a las de los adultos.

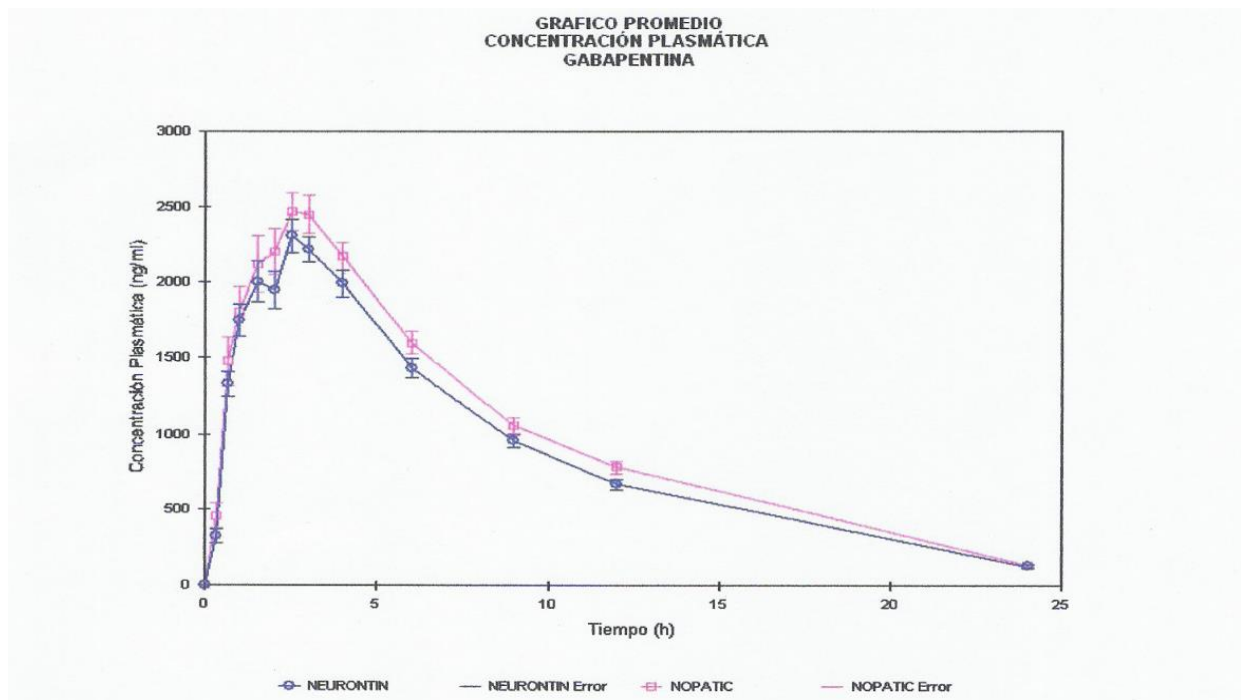
En el Servicio de investigación de Farmacología Clínica del Hospital General de México OD, en México D.F. se llevó a cabo un estudio aleatorio, doble ciego y cruzado en 24 sujetos sanos del sexo masculino, con la finalidad de comparar la biodisponibilidad de las cápsulas de **NOPATIC®** de 300 mg, contra la biodisponibilidad del producto de referencia: Neurontin® cápsulas de 300 mg. Ambas formulaciones contenían como principio activo Gabapentina.

El promedio de edad de los voluntarios fue de 24.13 años.

Los parámetros farmacocinéticos determinados para ambas formulaciones fueron: Área Bajo la Curva (AUC), Concentración máxima de Gabapentina en plasma (Cmax), Tiempo en el que se alcanzó la Concentración Máxima de Gabapentina en plasma (Tmax) y Vida Media (T_{1/2}).

En concordancia con los análisis estadísticos, se concluyó que **NOPATIC®**, producto de FARMACÉUTICOS RAYERE, resultó **BIOEQUIVALENTE Y SEGURO** con respecto al Neurontin®, producto de referencia.

A continuación se grafican los resultados obtenidos:



6. CONTRAINDICACIONES

La Gabapentina está contraindicada en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al fármaco, menores de 12 años, embarazo y la lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Generales: aunque no existe evidencia de convulsiones de rebote con Gabapentina, la interrupción súbita en la administración de medicamentos anticonvulsivantes en pacientes

epilépticos, puede ocasionar *status epilepticus*. Cuando a juicio del médico sea necesario disminuir la dosis, interrumpir su administración, o utilizar algún medicamento anticonvulsivante alternativo, estos cambios deben efectuarse gradualmente durante un período mínimo de una semana. En general, no se considera que Gabapentina sea de utilidad para el tratamiento de las crisis de ausencia.

Uso pediátrico- Epilepsia: no se han establecido la seguridad y eficacia de Gabapentina como tratamiento coadyuvante en niños menores de 3 años de edad.

Como tratamiento único, no se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 12 años (ver Dosis y vía de administración).

Dolor neuropático. La seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Uso geriátrico: cincuenta y nueve pacientes (3%) mayores de 65 años de edad recibieron Gabapentina en estudios antes de su comercialización. Las reacciones secundarias reportadas en estos pacientes, no fueron diferentes a las que se han informado en pacientes más jóvenes. En pacientes con función renal comprometida, la dosis debe ser ajustada (ver Dosis y vía de administración).

Insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal no deben recibir las dosis recomendadas. Conviene ir graduando la dosis para evitar reacciones secundarias (ver el capítulo de Reacciones Secundarias y Adversas).

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo: no se han conducido estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, este fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia: Gabapentina se excreta en la leche humana. Debido a que se desconoce el efecto sobre el lactante, se deberá tener precaución cuando se administre Gabapentina a las madres durante el período de lactancia. La Gabapentina sólo deberá usarse en madres que amamantan cuando los beneficios para la madre claramente superen los riesgos para el menor.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se han hecho evaluaciones de seguridad de Gabapentina en aproximadamente 2000 sujetos y pacientes bajo tratamiento concomitante y fue bien tolerada. De éstos, 543 pacientes participaron en estudios clínicos controlados. Como Gabapentina con mayor frecuencia se administró en combinación con otros agentes antiepilépticos, no fue posible determinar cuál o cuáles agentes, en el caso, estuvo o estuvieron asociados con eventos adversos.

Frecuencia en estudios clínicos controlados como tratamiento concomitante: la siguiente tabla menciona los signos y síntomas informados en al menos 1% de los pacientes con epilepsias parciales, que participaron en los estudios controlados de Gabapentina en tratamiento concomitante comparativamente con placebo.

En estos estudios, se agregó Gabapentina o placebo al régimen antiepiléptico actual del paciente. Los eventos reportados fueron de grado leve a moderado. Algunos de los signos y síntomas que surgieron durante el tratamiento en 1% de los pacientes que fueron tratados con Gabapentina en los estudios de adición al tratamiento actual, controlados con placebo: Somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, nistagmo, cefalea, temblor, náuseas, diplopía, ambliopía, rinitis, etc.

Tabla 1
Frecuencia de eventos adversos en niños de 3 a 12 años en estudios clínicos controlados del innovador (eventos informados al menos en el 2% de pacientes con Gabapentina y numéricamente más frecuentes que en el grupo con placebo).

Sistema / evento adverso	Gabapentina^a (N = 119) %	Placebo^a (N = 128) %
Organismo en general		
Infección viral	10.9	3.1
Fiebre	10.1	3.1
Aumento de peso	3.4	0.8
Fatiga	3.4	1.6
Digestivo		
Náusea y/o vómito	8.4	7.0
Sistema nervioso		
Somnolencia	8.4	4.7
Hostilidad	7.6	2.3
Labilidad emocional	4.2	1.6
Mareos	2.5	1.6
Hiperquinesia	2.5	0.8
Aparato respiratorio		
Bronquitis	3.4	0.8
Infección de vías respiratorias	2.5	0.8

^a Más tratamiento epiléptico.

Otros eventos que se informaron en más de 2% de los niños que ocurrieron igual o más frecuentemente en el grupo con placebo, incluyeron: faringitis, infección de vías respiratorias altas, cefalea, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otitis media.

Otros eventos observados durante todos los estudios clínicos.

Como tratamiento concomitante: a continuación se resumen los eventos que se presentaron en el 1% de los pacientes en los estudios con epilepsia que recibieron Gabapentina como tratamiento adicional, en cualquier estudio clínico y que no se describen en la sección anterior como signos y síntomas que surgieron frecuentemente durante el tratamiento, durante los estudios controlados con placebo.

Organismo en general: astenia, malestar general, edema facial.

Sistema cardiovascular: hipotensión arterial.

Aparato digestivo: flatulencia, anorexia, gingivitis.

Sistema hemático y linfático: púrpura, descrita con frecuencia como equimosis resultante de trauma físico.

Sistema nervioso: vértigo, hiperquinesia, disminución o ausencia de reflejos, parestesias. Ansiedad y hostilidad.

Aparato respiratorio: neumonía.

Sistema urogenital: infección de vías urinarias.

Órganos de los sentidos: visión anormal, descrita con frecuencia como trastorno visual.

Tratamiento único: no se han reportado eventos adversos nuevos e inesperados durante estudios clínicos en los que se administró Gabapentina como tratamiento único.

Pacientes pediátricos: los eventos adversos que con mayor frecuencia se han informado con el uso de Gabapentina en combinación con otros medicamentos antiepilépticos en niños de 3 a 12 años, no observados con igual frecuencia entre pacientes con placebo, consistieron en infecciones virales, fiebre, náuseas y/o vómitos y somnolencia.

Reacciones adversas reportadas en mexicanos:

En el estudio de bioequivalencia entre NOPATIC® y Neurontin® llevado a cabo en el Servicio de investigación de Farmacología Clínica del Hospital General de México OD, en México D.F, en 24 sujetos sanos, de sexo masculino, no se presentaron efectos adversos.

Por otra parte, el mismo Hospital General, reportó la presencia de sedación prolongada (tres días), en una paciente de 79 años de edad (con diagnóstico de insuficiencia renal crónica [creatinina de 5.3], con diabetes mellitus tipo I [glucosa de 465mg/dl] e HAS descompensada), al tomar una sola dosis de 300 mg de Gabapentina; situación que obligó a suspender la medicación mencionada. La paciente se recuperó sin secuelas. La enferma, se medicaba concomitantemente con carbonato de calcio, omeprazol, hierro (vía oral), ondansetron, insulina rápida, cefotaxima y dimenhidrinato.

Interrupción de tratamiento por eventos adversos, como tratamiento coadyuvante:

Aproximadamente 7% de más de 2000 voluntarios sanos y pacientes con epilepsia, espasticidad o migraña que recibieron Gabapentina en los estudios clínicos, abandonaron el tratamiento por eventos adversos. En todos los estudios clínicos, los eventos más frecuentes que contribuyeron a la interrupción de la Gabapentina fueron somnolencia, ataxia, mareo, fatiga, náuseas y/o vómito. Casi todos los participantes experimentaron varios eventos, ninguno de los cuales pudo ser caracterizado como los eventos primarios.

Como tratamiento único: aproximadamente el 8% de 659 pacientes que recibieron Gabapentina como tratamiento único o conversión a este tipo de tratamiento en estudios clínicos antes de su comercialización, abandonaron el tratamiento debido a un evento adverso.

Los eventos adversos que más comúnmente se asociaron con abandono del tratamiento fueron mareos, nerviosismo, aumento de peso, náuseas y/o vómitos y somnolencia.

Pacientes pediátricos: aproximadamente el 8% de 292 niños con edades de 3 a 12 años a los que se les administró Gabapentina en estudios clínicos, interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos adversos que más comúnmente se asociaron con interrupción del tratamiento en niños fueron somnolencia, hiperquinesia y hostilidad.

Experiencia postcomercialización: se han reportado muertes repentinas inexplicables, aunque no se ha establecido una relación causal al tratamiento con Gabapentina. Los eventos adversos reportados adicionalmente en el período postcomercialización incluyen incontinencia urinaria, pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones en la glucosa sanguínea en pacientes con diabetes y elevación de los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han observado interacciones entre Gabapentina y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o carbamazepina. La farmacocinética de la Gabapentina en estado estable es semejante en los sujetos sanos y en los pacientes con epilepsia que reciben estos medicamentos antiepilépticos.

La administración concomitante de Gabapentina y anticonceptivos orales que contienen noretindrona y/o etinilestradiol, no afecta la farmacocinética en estado estable de cualquiera de los fármacos. La administración concomitante de Gabapentina con antiácidos que contienen aluminio y magnesio, reduce aproximadamente 20% su biodisponibilidad. Se recomienda que Gabapentina se tome aproximadamente 2 horas después del antiácido.

La excreción renal de Gabapentina no es alterada por el probenecid. Se espera que la leve disminución de la excreción renal de Gabapentina observada cuando se administra simultáneamente con cimetidina no sea clínicamente importante.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Cuando se agregó Gabapentina a otros fármacos anticonvulsivos, se reportaron lecturas positivas falsas en la prueba de tira reactiva Ames N-Multistix SG. Para determinar la proteína urinaria se recomienda utilizar el procedimiento de precipitación del ácido sulfosalicílico, que es más específico.

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

Se administró Gabapentina en la dieta a ratones en dosis de 200, 600, 2000 mg/kg/día y a ratas en dosis de 250, 1000 y 2000 mg/kg/día durante 2 años. Solamente en las ratas machos tratadas con la dosis más alta se encontró un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de los tumores de células acinares del páncreas.

Las concentraciones plasmáticas pico en las ratas tratadas con 2000 mg/kg/día son 10 veces mayores que las concentraciones plasmáticas en los humanos tratados con 3600 mg/día.

Los tumores de células acinares del páncreas en las ratas machos han sido cánceres de leve malignidad, no afectaron la supervivencia, no metastatizaron, ni invadieron el tejido circundante y fueron semejantes a los observados en los controles. No es clara cuál es la relevancia de estos tumores de células acinares de páncreas en las ratas machos en lo que respecta al riesgo carcinogénico en los humanos. Gabapentina ha demostrado no tener potencial genotóxico. No fue mutagénica en los ensayos convencionales *in vitro* en los que utilizaron células bacterianas o de mamífero. Gabapentina no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en las células de mamífero *in vitro* o *in vivo*, y no indujo formación de micronúcleos en la médula ósea de hamsters.

Gabapentina indujo retardo en la osificación del cráneo, vértebras, extremidades delanteras y traseras en roedores, lo cual es indicativo de retardo del crecimiento fetal. Estos efectos ocurrieron cuando ratas gestantes recibieron por vía oral dosis de 500, 1000 o 2000 mg/kg antes y durante el período de apareamiento y al tiempo de la gestación. Estas dosis son aproximadamente de 1 a 5 veces mayores a dosis de 3600 mg para humanos, calculada en mg/m². No se observaron efectos en ratones gestantes a las que se les administraron 500 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis diaria en humanos, calculada en mg/m²). Se observó un aumento en la frecuencia de hidrouréter y/o hidronefrosis en ratas a las que se les administraron 2000 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y de reproducción general, 1500 mg/kg/día en un estudio de teratogenicidad y 500, 1000 y 2000 mg/kg/día en estudios perinatal y postnatal. Se desconoce la importancia de estos hallazgos, pero se han asociado con retardo del desarrollo. Estas dosis corresponden aproximadamente de 1 a 1.5 veces una dosis en humanos de 3600 mg/día, calculada en mg/m². En un estudio teratológico en conejos, se observó incremento en la frecuencia de pérdidas fetales postimplante con dosis de 60, 300 y 1500 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis corresponden aproximadamente a 8 veces una dosis en humanos de 3600 mg/día, calculada en mg/m². No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas tratadas con dosis de hasta 2000 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis máxima diaria en humanos, calculada en mg/m²).

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: oral, con o sin alimentos.

Dosis:

Epilepsia: Adultos y pacientes mayores de 12 años: en estudios clínicos controlados, el intervalo de las dosis eficaces fue de 900 a 3600 mg/día. El tratamiento se puede iniciar con la administración de 300 mg tres veces al día el primer día de tratamiento, ajustando la dosis como se describe más adelante. A continuación, la dosis se puede incrementar en 3 dosis fraccionadas iguales hasta un máximo de 3600 mg.

Dosis hasta de 4800 mg/día han sido bien toleradas en estudios clínicos abiertos, por un tiempo prolongado. El tiempo máximo entre la administración de una y otra dosis en esquema tres veces al día, no debe ser mayor de 12 horas.

Dosis en pacientes pediátricos desde los 12 años: la dosis efectiva de Gabapentina es de 25 a 35 mg/kg/día en dosis fraccionadas (3 veces al día). El ajuste de la dosis efectiva puede requerir más de 3 días mediante la administración de 10 mg/kg/día el día 1, 20 mg/kg/día el día 2 y 30 mg/kg/día el día 3.

En estudios clínicos de larga duración, dosis hasta de 40 a 50 mg/kg/día han sido bien toleradas. No es necesario medir las concentraciones de Gabapentina en el plasma para optimizar su dosis.

Además, Gabapentina se puede administrar en combinación con otros medicamentos antiepilépticos sin preocupación sobre alteración de las concentraciones plasmáticas de Gabapentina o de las concentraciones plasmáticas de los otros medicamentos antiepilépticos. Si se interrumpe la administración de Gabapentina y/o se agrega algún otro medicamento anticonvulsivante al tratamiento, estos cambios deben efectuarse gradualmente durante un período mínimo de una semana.

Dolor neuropático en pacientes adultos: la dosis inicial es de 900 mg/día en tres dosis divididas, ajustarse si es necesario, en base a la respuesta obtenida, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día.

Ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y dolor neuropático o epilepsia: se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida o que estén bajo tratamiento por hemodiálisis. En pacientes que se encuentran en hemodiálisis y que han recibido Gabapentina, se recomienda una dosis de inicio de 300 a 400 mg, a continuación 200 a 300 mg, 4 horas después de la hemodiálisis (ver capítulo de Reacciones Secundarias y Adversas).

Dosis de mantenimiento de Gabapentina en adultos, de acuerdo con la función renal.

Depuración de creatinina (ml/min)	Dosis diaria total en mg
≥ 80	900 - 3,600
50 - 79	600 - 1,800
30 - 49	300 - 900

15 - 29	150 - 600
< 15	150 - 300

La dosis total diaria, se debe dividir en 3 administraciones/ día. Las dosis empleadas para tratar a pacientes con funcionamiento renal normal (depuración creatinina ≥ 80 ml/min) son de 900 a 3,600 mg/día.

Se recomienda disminuir las dosis en pacientes con disminución de la función renal [depuración de creatinina < 79 ml/min].

En pacientes con depuración de creatinina de < 30 ml/min, administrar 300 mg cada 3er. día.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No fue posible identificar una dosis letal oral de Gabapentina en los ratones y ratas que recibieron dosis tan altas como 8,000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en los animales fueron ataxia, respiración jadeante, ptosis, hipoactividad o excitación.

No se ha observado toxicidad aguda, potencialmente mortal, con sobredosis de Gabapentina de hasta 49 g. Los síntomas de sobredosis incluyeron mareo, diplopía, afectación del lenguaje, somnolencia, letargia y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron por completo con cuidados de apoyo. El menor grado de absorción de la Gabapentina cuando se administra en dosis más altas podría limitar la absorción del fármaco en la sobredosificación y, por lo tanto, podría minimizar la toxicidad de las sobredosis. Aunque la Gabapentina puede ser eliminada por hemodiálisis, ésta, con base en la experiencia previa, generalmente no es necesaria; sin embargo, la hemodiálisis podría estar indicada en pacientes con deterioro renal severo.

15. PRESENTACIONES

- Caja con 15 y 30 cápsulas de 300 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

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

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- Literatura exclusiva para médicos.
- Este medicamento contiene colorante azul No. 1 que puede producir reacciones de hipersensibilidad.
- Su venta requiere receta médica.
- No se use durante el embarazo o lactancia.
- No se use en niños menores de 12 años.
- No se deje al alcance ni a la vista de los niños.
- Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y fv@rayere.com.mx

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

FARMACÉUTICOS RAYERE S.A.

Emiliano Zapata 72, Col. Portales,
Deleg. Benito Juárez,
C.P. 03300, México D.F.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO E IPP

Reg. No. 424M2004 SSA IV