

SOBUNIR®
 AMBRISENTAN 5 MG Y 10 MG
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
 Industria Argentina - Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

| Componente del núcleo | Contenido de unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
|----------------------------|---|------------------|
| Ambrisentan | 5,000 | mg |
| Lactosa Monohidrato | 30,000 | mg |
| Croscaramelosa reticulada | 4,000 | mg |
| Celulosa microcristalina | 60,500 | mg |
| Estearato de Magnesio | 0,500 | mg |
| Componente de la cubierta | | |
| Alcohol Polivinílico * | 1,176 | mg |
| Dióxido de Titanio * | 0,735 | mg |
| Polietilenglicol * | 0,588 | mg |
| Talco * | 0,441 | mg |
| Laca aluminica rojo allura | 0,060 | mg |

*Componentes de Opadry II White

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

| Componente del núcleo | Contenido de unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
|----------------------------|---|------------------|
| Ambrisentan | 10,000 | mg |
| Lactosa Monohidrato | 60,000 | mg |
| Croscaramelosa reticulada | 8,000 | mg |
| Celulosa microcristalina | 121,000 | mg |
| Estearato de Magnesio | 1,000 | mg |
| Componente de la cubierta | | |
| Alcohol Polivinílico * | 2,352 | mg |
| Dióxido de Titanio * | 1,470 | mg |
| Polietilenglicol * | 1,176 | mg |
| Talco * | 0,882 | mg |
| Laca aluminica rojo allura | 0,120 | mg |

*Componentes de Opadry II White

ACCIÓN TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Anti-hipertensivos.
código ATC: C02KX02

INDICACIONES

Ambrisentan 5 mg y Ambrisentan 10 mg están indicados para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo su uso en tratamiento de combinación (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a la enfermedad del tejido conectivo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción:

Ambrisentan es un principio activo que se administra por vía oral, perteneciente a la clase del ácido propanoico, que actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ET-A). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP.

- Ambrisentan es un potente antagonista de ET-A (Ki 0,016 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más afin para ET-A que para ET-B)
- Ambrisentan bloquea el subtipo ET-A, del receptor que se localiza mayoritariamente en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardíacos. De este modo se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros medida por la endotelina y que origina en la vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.
- Se espera que la selectividad de Ambrisentan por el receptor de ET-A en lugar de por el receptor ET-B conserve la producción mediada por el receptor ET-B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La C_{max} y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida. Ambrisentan puede ser tomado con o sin alimentos.

Distribución:

Ambrisentan presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión media a proteínas plasmáticas in vitro de Ambrisentan fue 98,8% e independiente de la concentración en el rango de 0,2 – 20 microgramos/ml. Ambrisentan se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa1-glicoproteína ácida. La distribución de Ambrisentan en los glóbulos rojos es baja, con una proporción media sangre: plasma de 0,57 y 0,61 en hombres y mujeres, respectivamente.

Metabolismo:

Ambrisentan es un ARE de tipo no sulfonamida (perteneciente a la clase del ácido propanoico). Ambrisentan es glucuronizado por varias isoenzimas de la uridina difosfato glucosiltransferasa (UGT) : UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S para formar un glucurónido de Ambrisentan (13%). Ambrisentan también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 para formar 4-hidroxiometil Ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado para dar el 4-hidroxiometil Ambrisentan glucurónido (5%). La afinidad del 4-hidroxiometil Ambrisentan por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la de Ambrisentan. Por lo tanto, para las concentraciones plasmáticas observadas (aproximadamente el 4% se corresponde con Ambrisentan inalterado), no se espera que el 4-hidroxiometil Ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de Ambrisentan.

Eliminación:

Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía biliar tras sufrir metabolismo hepático y/o extra-hepático. Tras la administración oral, aproximadamente un 22% de la dosis administrada es eliminada en la orina, siendo un 3,3% Ambrisentan inalterado. La semivida de eliminación plasmática en humanos esta entre 13,6 y 16,5 horas.

Poblaciones especiales:

Las propiedades farmacocinéticas de Ambrisentan no se ven influenciadas significativamente ni en función del género ni de la edad (ver posología y dosificación - forma de administración).

Insuficiencia renal:

Ambrisentan no experimenta un metabolismo renal o aclaramiento renal (excreción) significativo. El clearance de creatinina resultó ser una covariable estadísticamente significativa que afecta al clearance oral de Ambrisentan. Sin embargo, la magnitud de la disminución en el clearance es moderada (20-40%) en pacientes con insuficiencia renal moderada y por lo tanto es improbable que sea clínicamente relevante. En cualquier caso, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver posología/dosificación-modo de administración).

Insuficiencia hepática:

Las principales rutas de metabolización de Ambrisentan son la glucuronidación y la oxidación con la subsiguiente eliminación en la bils, por lo tanto se podría esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentan. El clearance disminuye como consecuencia de los crecientes niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud del efecto de la bilirrubina es moderada (comparado con un paciente típico, con una bilirrubina de 0,6 mg/dl, un paciente con una bilirrubina elevada de 4,5 mg/dl tendría aproximadamente un 30% menos de clearance de Ambrisentan). No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con Ambrisentan no debe ser iniciado en pacientes con insuficiencia hepática grave o que presenten una elevación de las aminotransferasas clínicamente relevante (>3xUSN) (ver contraindicaciones, advertencias y precauciones-interacciones).

POSOLOGÍA Y DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP.

Ambrisentan en monoterapia:

Se debe tomar por vía oral, comenzando con una dosis de 5 mg al día que se podrá aumentar a 10 mg diarios, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Ambrisentan en combinación con tadalafilo:

Cuando se utiliza en combinación con tadalafilo, la dosis de Ambrisentan se debe ajustar hasta alcanzar una dosis de 10 mg una vez al día.

Los escasos datos disponibles sugieren que la interrupción brusca del tratamiento con ambrisentan no está asociada con un empeoramiento rebote de la HAP. Cuando se coadministra con ciclosporina, la dosis de Ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver características farmacológicas/propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver características farmacológicas/propiedades farmacocinéticas).

Se debe iniciar el tratamiento con cautela en individuos con insuficiencia renal grave, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de Ambrisentan.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se ha estudiado el efecto de Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de Ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, se podría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa (más de 3 veces el límite superior de la normalidad (>3xUSN)); (ver contraindicaciones, advertencias y precauciones-interacciones).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ambrisentan en niños y adolescentes menores de 18 años.

No hay datos disponibles.

Forma de administración:

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros. Se recomienda no fracturar, machacar o masticar el comprimido.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver advertencias y precauciones).

Embarazo

Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.

Lactancia materna

Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (ver sección posología, modo de administración/ dosificación)

Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xLSN (ver sección posología, modo de administración/ dosificación/ advertencias y precauciones). Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Ambrisentan no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance beneficio/riesgo en pacientes con HAP clasificados como clase funcional I de la OMS.

No se ha establecido la eficacia de Ambrisentan en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional IV de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estadio grave de la enfermedad (p. ej. Epoprostenol).

Función hepática:

La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se han observado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, lesión hepática y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con Ambrisentan. Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con Ambrisentan, no debiéndose iniciar el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST >3xLSN.

Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacerles un seguimiento mensual de los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (p. ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con Ambrisentan.

En aquellos pacientes que no presenten síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con Ambrisentan, una vez se hayan resuelto las anomalías en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina:

El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido Ambrisentan, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito. La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles de hemoglobina pasado este periodo.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con Ambrisentan, por ejemplo en 1 mes, 3 meses y después periódicamente, de acuerdo con la práctica clínica. Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevante, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con Ambrisentan. La incidencia de anemia se incrementa cuando Ambrisentan es dosificado en combinación con tadalafilo.

Retención de fluidos:

Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con Ambrisentan.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con Ambrisentan, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser o bien Ambrisentan o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con Ambrisentan.

Mujeres en edad fértil:

El tratamiento con Ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. En caso de duda acerca del método anticonceptivo más aconsejable para cada paciente, se recomienda consultar a un ginecólogo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Ambrisentan (ver secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones/fertilidad, embarazo y lactancia).

Enfermedad veno oclusiva pulmonar:

Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como AREs, cuando se usa en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con Ambrisentan, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

Lactosa:

Los comprimidos de Ambrisentan contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES

Ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ni induce la fase I ni II de las enzimas que metabolizan el fármaco, lo que sugiere que Ambrisentan tiene un bajo potencial para alterar los niveles de medicamentos metabolizados por estas rutas.

Ciclosporina A:

La coadministración de Ambrisentan y ciclosporina A en estado estacionario tiene como resultado un aumento de 2 veces en la exposición a Ambrisentan. Esto puede ser debido a la inhibición por la ciclosporina A de los transportadores y las enzimas metabólicas implicadas en la farmacocinética de Ambrisentan. Por lo tanto, se debe limitar la dosis de Ambrisentan a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A.

Dosis múltiples de Ambrisentan no tuvieron efecto en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A.

Rifampicina:

La administración conjunta de rifampicina (un inhibidor de la bomba transportadora de aniones orgánicos [OATP], un potente inductor de CYP3A y 2C19, y un inductor de P-gp y uridina difosfato glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asocia con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a Ambrisentan. Sin embargo, la administración en estado estacionario de rifampicina no tiene efecto clínicamente relevante en la exposición de Ambrisentan. Los pacientes tratados con Ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver sección características farmacológicas y propiedades-farmacocinética).

Inhibidores de la fosfodiesterasa:

La administración conjunta de Ambrisentan con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafilo o tadalafilo (ambos sustratos del CYP3A4), no afecta de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de Ambrisentan.

Otros medicamentos para el tratamiento de la HAP:

Se recomienda precaución en el caso de administración conjunta de Ambrisentan con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP.

Anticonceptivos orales:

No se espera que Ambrisentan afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos.

Warfarina:

Ambrisentan no tiene efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anti-coagulante de la warfarina . Además, la administración de Ambrisentan no afecta de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR).

Ketoconazol:

La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produce un aumento clínicamente relevante en la exposición a Ambrisentan.

Efecto de Ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos:

Ambrisentan, no tiene efecto inhibitorio sobre los transportadores humanos, incluyendo la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), los polipéptidos trasportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3) y el polipéptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP).

Ambrisentan es un sustrato del flujo mediado por Pgp.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil:

El tratamiento con Ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a

menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Ambrisentan.

Embarazo:

Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo (ver contraindicaciones). Las mujeres que reciben Ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas (ver sección contraindicaciones, advertencias y precauciones, características farmacológicas/propiedades-datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia materna:

Se desconoce si Ambrisentan se excreta en la leche materna humana. La lactancia materna está contraindicada en pacientes que toman Ambrisentan (ver contraindicaciones)

Fertilidad masculina:

Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis terapéuticas el medicamento es generalmente bien tolerado y no provoca efectos adversos. Las reacciones adversas más frecuentes con Ambrisentan son, edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza (incluyendo el dolor de cabeza sinusal, migraña). La dosis más alta (10 mg) se asocia con una mayor incidencia de estas reacciones adversas, y el edema periférico tiende a ser más grave en pacientes ≥ 65 años. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Para las reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de Ambrisentan. Las categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, como la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, pueden no reflejar la frecuencia con que aparecen estas reacciones adversas en la práctica clínica habitual. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: palpitaciones

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña) (*1) Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. Nasal (*2), senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor gastrointestinal, estreñimiento

Trastornos vasculares

Frecuentes: Rubefacción Trastornos generales

Muy frecuente: edema periférico, retención de fluidos (*3) Frecuente: dolor, malestar torácico

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: mareo

Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: insuficiencia cardíaca (*4)

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: síncope, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes no conocida: disnea (*5)

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: náusea, vómitos y diarrea

Trastornos hepatoiliares:

Frecuentes: Aumento de las transaminasas hepáticas

(*1) La frecuencia de cefalea fue mayor con la dosis de 10 mg

(*2) La incidencia de congestión nasal durante la terapia con Ambrisentan estuvo relacionada con la dosis

(*3) El edema periférico se notificó con mayor frecuencia en Ambrisentan 10 mg

(*4) La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca notificados se asociaron con retención de fluidos

(*5) empeoramiento de la disnea de etiología no clara.

Alteraciones de laboratorio

Descenso de hemoglobina (ver advertencias y precauciones)

Se han notificado casos de anemia que requieren transfusiones de glóbulos sanguíneos. La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) es mayor con 10 mg de Ambrisentan.

Datos post-comercialización:

Además de las reacciones adversas mencionadas, se han identificados las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de Ambrisentan. La frecuencia se definió como no conocida si no pudo estimarse a partir de los datos disponibles.

SOBREDOSIFICACIÓN

De 5 a 10 veces la dosis máxima recomendada se asociaron con cefaleas, rubefacción, mareo, náuseas y congestión nasal.

Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de Ambrisentan podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión (ver sección características farmacológicas/propiedades-datos preclínicos sobre seguridad). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 Hospital Pedro de Elizalde (ex casa cuna) (011) 4300-2115 optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Blisters conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MODO DE CONSERVACIÓN

Se aconseja conservar el producto en su envase original en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30°C.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nro: 58.802

Laboratorio **Aspen S.A.**

Remedios 3439, C1407AJC, C.A.B.A.

Director Técnico: Lorena N. Durante, Farmacéutica.

Elaborado en:

- Virgilio 844/56, CP 1407, C.A.B.A.