Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3769

BUENOS AIRES, 29 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020700-11-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones QUIMICA MONTPELLIER S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

DISPOSICIÓN N° 3769

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3769

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial KENOB y nombre/s genérico/s EPLERENONA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por QUIMICA MONTPELLIER S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya

DISPOSICIÓN Nº 3769

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

inscripcion se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-020700-11-6

DISPOSICIÓN Nº: 3769

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3769

Nombre comercial: KENOB

Nombre/s genérico/s: EPLERENONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRREY LINIERS N° 673, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KENOB 25.

Clasificación ATC: C03DA04.

Indicación/es autorizada/s: LA EPLERENONA ESTA INDICADA COMO TRATAMIENTO DE ADICIÓN A LA TERAPIA ESTANDAR (INCLUYENDO B BLOQUEANTES) PARA REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ESTABLES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

IZQUIERDO (FEVI IGUAL O MENOR A 40%) Y EVIDENCIA CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUÉS DE UN INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE.

Concentración/es: 25 mg DE EPLERENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPLERENONA 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 600 mcg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 100 mg, LACTOSA 35.7 mg, SACARINA SODICA 5.2 mcg, LAURILSULFATO DE SODIO 850 mcg, CROSCARMELOSA SODICA 4.25 mg, ROJO PUNZO 4 R 16.7 mcg, OPADRY CLEAR (YS- 1-7006) 260 mcg, OPADRY II WHITE (85F28751) 3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC BLANCO/AL

Presentación: ENVASES CON 15, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 15, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: KENOB 50.

Clasificación ATC: C03DA04.

Indicación/es autorizada/s: LA EPLERENONA ESTA INDICADA COMO TRATAMIENTO DE ADICIÓN A LA TERAPIA ESTANDAR (INCLUYENDO B BLOQUEANTES) PARA REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ESTABLES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI IGUAL O MENOR A 40%) Y EVIDENCIA CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUÉS DE UN INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE.

Concentración/es: 50 mg DE EPLERENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPLERENONA 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 200 mg, LACTOSA 71.4 mg, SACARINA SODICA 10.4 mcg, LAURILSULFATO DE SODIO 1.7 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8.5 mg, ROJO PUNZO 4 R 450 mcg, OPADRY CLEAR (YS- 1-7006) 520 mcg, OPADRY II WHITE (85F28751) 6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC BLANCO/AL

Presentación: ENVASES CON 15, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 15, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15ºC Y 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 3769

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3769

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-020700-11-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3769, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por QUIMICA MONTPELLIER S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: KENOB

Nombre/s genérico/s: EPLERENONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRREY LINIERS N° 673, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KENOB 25.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: C03DA04.

Indicación/es autorizada/s: LA EPLERENONA ESTA INDICADA COMO TRATAMIENTO DE ADICIÓN A LA TERAPIA ESTANDAR (INCLUYENDO B BLOQUEANTES) PARA REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ESTABLES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI IGUAL O MENOR A 40%) Y EVIDENCIA CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUÉS DE UN INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE.

Concentración/es: 25 mg DE EPLERENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPLERENONA 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 600 mcg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 100 mg, LACTOSA 35.7 mg, SACARINA SODICA 5.2 mcg, LAURILSULFATO DE SODIO 850 mcg, CROSCARMELOSA SODICA 4.25 mg, ROJO PUNZO 4 R 16.7 mcg, OPADRY CLEAR (YS- 1-7006) 260 mcg, OPADRY II WHITE (85F28751) 3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC BLANCO/AL

Presentación: ENVASES CON 15, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 15, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KENOB 50.

Clasificación ATC: C03DA04.

Indicación/es autorizada/s: LA EPLERENONA ESTA INDICADA COMO TRATAMIENTO DE ADICIÓN A LA TERAPIA ESTANDAR (INCLUYENDO B BLOQUEANTES) PARA REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ESTABLES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI IGUAL O MENOR A 40%) Y EVIDENCIA CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUÉS DE UN INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE.

Concentración/es: 50 mg DE EPLERENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPLERENONA 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 200 mg, LACTOSA 71.4 mg, SACARINA SODICA 10.4 mcg, LAURILSULFATO DE SODIO 1.7 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8.5 mg, ROJO PUNZO 4 R 450 mcg, OPADRY CLEAR (YS- 1-7006) 520 mcg, OPADRY II WHITE (85F28751) 6 mg.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC BLANCO/AL

Presentación: ENVASES CON 15, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 15, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15ºC Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a QUIMICA MONTPELLIER S.A. el Certificado Nº 56747, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 29 JUN 2012 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3769

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

KENOB 25 –50

EPLERENONA

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

KENOB 25

Cada Comprimido Recubierto contiene:

EPLERENONA.....25 mg

Excipientes: lactosa 35,70 mg; croscarmellosa sódica 4,25 mg; laurilsulfato de sodio 850,0 mcg; estearato de magnesio 600,0 mcg; celulosa microcristalina c.s.p. 100,0 mg; laca recubrimiento color: opadry II white (85F28751) 3,00 mg; rojo punzó 4R 16,7 mcg; laca recubrimiento brillo: opadry clear (YS-1-7006) 260,0 mcg; sacarina sódica 5,2 mcg.

KENOB 50

Cada Comprimido Recubierto contiene:

EPLERENONA.....50 mg

Excipientes: lactosa 71,4 mg; croscarmellosa sódica 8,5 mg; laurilsulfato de sodio 1,7 mg; estearato de magnesio 1,2 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 200,0 mg; laca recubrimiento color: opadry II white (85F28751) 6,0 mg; rojo punzó 4R 450,0 mcg; laca recubrimiento brillo: opadry clear (YS-1-7006) 520,0 mcg; sacarina sódica 10,4 mcg.

ACCION TERAPEUTICA:

Antagonista específico de la aldosterona.

INDICACIONES

La Eplerenona está indicada como tratamiento de adición a la terapia estándar (incluyendo β-bloqueantes) para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ([FEVI] ≤ 40 %) y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio reciente.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la aldosterona, código ATC: C03DA04

Eplerenona presenta una selectividad relativa para unirse a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes comparada con su afinidad por los receptores glucocorticoides humanos recombinantes, receptores androgénicos y de progesterona. Eplerenona impide la unión de la aldosterona, una hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
Farmacéutico

(SRAA), que está involucrada en la regulación de la presión arterial y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

Eplerenona ha demostrado que produce aumentos sostenidos en la renina plasmática y la aldosterona sérica, debido a la inhibición de la retroalimentación regulatoria negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. Los consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática y los niveles circulantes de aldosterona no superan los efectos de eplerenona.

En los estudios con dosis variadas en insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II-IV de la NYHA), la adición de eplerenona a la terapia estándar causó aumentos esperados dosis dependientes de la aldosterona. De un modo similar, en un subestudio cardiorenal del EPHESUS, la terapia con eplerenona produjo un aumento significativo de la aldosterona. Estos resultados confirman el bloqueo del receptor mineralocorticoide en estas poblaciones.

Eplerenona se investigó en un estudio sobre la eficacia y supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio (EPHESUS). EPHESUS fue un estudio de doble ciego controlado con placebo en 6632 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), disfunción ventricular izquierda (medida por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] ≤ 40%), y signos clínicos de insuficiencia cardíaca. Dentro del período de 3-14 días (promedio 7 días) después de un IAM, los pacientes recibieron eplerenona o placebo además de las terapias estándar con una dosis inicial de 25 mg una vez al día y titulada hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día tras 4 semanas si el potasio sérico era < 5,0 mmol/L. Durante el estudio, los pacientes recibieron tratamiento estándar que incluyó ácido acetilsalicílico (92%), inhibidores de la ECA (90%), β-bloqueantes (83%), nitratos (72%), diuréticos de asa (66%), o inhibidores de la HMG CoaA reductasa (60%).

En el EPHESUS, las co-variables primarias fueron mortalidad por cualquier causa y la variable combinada de muerte CV u hospitalización CV; El 14,4 % de los pacientes tratados con eplerenona y el 16,7% de los pacientes tratados con placebo murieron (todas las causas), mientras que el 26,7% de los pacientes tratados con eplerenona y el 30,0% de los pacientes tratados con placebo reunieron los criterios de la variable combinada de muerte u hospitalización CV. De este modo, el EPHESUS, eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causas en un 15% (RR 0,85; IC 95%, 0,75-096; p=0,008) comparado con placebo, principalmente por reducir la mortalidad cardiovascular (CV). El riesgo de muerte CV o de hospitalización CV se redujo en un 13% con eplerenona (RR 0,87; CI 95%, 0,79-0,95; p=0,002). Las reducciones del riesgo absoluto para las variables de mortalidad por cualquier causa y mortalidad u hospitalización CV fueron un 2,3 y un 3,3%, respectivamente. La eficacia clínica se demostró principalmente cuando se inició la terapia con eplerenona en pacientes < 75 años de edad. Los beneficios del tratamiento e aquellos pacientes con más de 75 años de edad no son claros. La clasificación funcional de la NYHA mejoró o se mantuvo estable en una proporción mayor y estadísticamente significativa de pacientes que recibieron eplerenona comparado con placebo. La incidencia de hipercalemia fue del 3,4% en el grupo de pacientes tratados con eplerenona frente al 2,0% en el grupo placebo (p<0,001). La

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

incidencia de hipocalemia fue del 0,5% en el grupo de pacientes tratados con eplerenona frente al 1,5% en el grupo placebo (p<0,001).

No se observaron efectos consistentes de eplerenona sobre la frecuencia cardíaca, la duración del QRS, o los intervalos PR o QT, en 147 sujetos sanos en los que se evaluaron los cambios electrocardiográficos durante los estudios farmacocinéticos.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción y Distribución:

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de eplerenona. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de aproximadamente 2 horas. Tanto las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) como el área bajo curva (AUC) son proporcionales a las dosis de 10 a 100 mg y menos proporcionales para dosis por encima de 100 mg. Se alcanza el estado estable en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos.

Eplerenona se une a las proteínas plasmáticas en un 50% aproximadamente y se une principalmente a las glucoproteínas ácidas alfa 1. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario está estimado en 50 (± 7) L. Eplerenona no se une de forma preferente a los glóbulos rojos.

Metabolismo y Excreción:

El metabolismo de eplerenona está mediado en su mayor parte por el CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos de eplerenona en el plasma humano.

Se recuperó menos del 5% de la dosis de eplerenona como fármaco inalterado en orina y heces. Después de una única dosis oral del fármaco radiomarcado, aproximadamente un 32% de la dosis se excretó en las heces y aproximadamente un 67% se excretó en la orina. La vida media de eliminación de eplerenona es aproximadamente de 3 a 5 horas. El clearance plasmático aparente es de aproximadamente 10 L/hr.

Poblaciones Especiales:

Edad, Sexo, y Raza:

Se ha investigado la farmacocinética de eplerenona a una dosis de 100 mg una vez al día en ancianos (≥ 65 años), en hombres, mujeres y en raza negra. No hubo una diferencia significativa en la farmacocinética de eplerenona entre hombres y mujeres. En estado estable, los sujetos ancianos tuvieron un aumento en la C_{max} (22%) y en el AUC (45%) comparado con los sujetos más jóvenes (18 a 45 años). En estado estacionario la C_{max} fue un 19% más bajo y el AUC fue un 26% más bajo en los sujetos de raza negra (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia Renal:

Se evaluó la farmacocinética de eplerenona en pacientes con grados diversos de insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis. Comparado con los sujetos control, el AUC y la C_{max} en estado estable se incrementaron en un 38% y un 24%, respectivamente, en los pacientes con insuficiencia renal grave y disminuyeron en un 26% y un 3%, respectivamente, en los pacientes en hemodiálisis. No se observó ninguna correlación entre el clearance plasmático de

QUIMICA MONTPELLIER
CERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

eplerenona y el clearance de creatinina. La eplerenona no se elimina por hemodiálisis (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Insuficiencia Hepática:

Se ha investigado la farmacocinética de eplerenona 400 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y se ha comparado con sujetos sanos. La C_{max} y el AUC en estado estable de eplerenona aumentaron en un 3,6% y un 42%, respectivamente (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN). Puesto que el empleo de eplerenona no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave, eplerenona está contraindicada en este grupo de pacientes (ver CONTRAINDICACIONES).

Insuficiencia Cardíaca:

Se evaluó la farmacocinética de eplerenona 50 mg en pacientes con insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de la NYHA). Comparado con sujetos sanos de la misma edad, peso y sexo, el AUC y la Cmax en estado estable en los pacientes con insuficiencia cardíaca fueron un 38% y un 30% más altos, respectivamente. Consecuentemente con estos resultados, un análisis farmacocinético poblacional de eplerenona basado en un subgrupo de pacientes del EPHESUS indicó que el clearance de eplerenona en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue similar al de los sujetos ancianos sanos.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se dispone de las concentraciones de 25 y 50 mg para el ajuste individual de la dosis. La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg una vez al día. El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día y titulada hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día, preferiblemente en 4 semanas, teniendo presente el nivel del potasio sérico (ver Tabla 1). En general, la terapia con eplerenona debe iniciarse en los 3 – 14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio.

No debe iniciarse el tratamiento en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico > 5,0 mmol/L (ver CONTRAINDICACIONES).

Se debe medir el potasio sérico antes de iniciar la terapia con eplerenona, en la primera semana y al mes de inicio del tratamiento o del ajuste de dosis. Posteriormente, el potasio sérico se debe valorar periódicamente según necesidad.

Tras el inicio, se debe ajustar la dosis basándose en el nivel de potasio sérico como se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1

Potasio sérico (mmol/L	Acción	Ajuste de dosis
< 5,0	Aumentar	25 mg cada dos días a 25 mg una vez al día 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día
5,0 – 5,4	Mantener	Ningún ajuste de dosis
5,5 – 5,9	Disminuir	50 mg una vez al día a 25 mg una vez al día 25 mg una vez al día a 25 mg cada dos días 25 mg cada dos días a suspender el tratamiento
≥ 6,0	Suspender	N/A

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
Dr. LEONARDO RIZZO
Apoderado

Después de suspender el tratamiento con eplerenona debido a un potasio sérico ≥ 6,0 mmol/L, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg cada dos días siempre que los niveles de potasio hayan descendido por debajo de 5,0 mmol/L.

Niños y adolescentes

No hay datos para recomendar el empleo de eplerenona en la población pediátrica y por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Ancianos:

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial en los ancianos. Debido al deterioro de la función renal relacionado con la edad, el riesgo de hipercalemia está aumentado en los ancianos. Este riesgo puede estar aumentado cuando también existe una co-morbilidad asociada a una elevada exposición sistémica especialmente en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se recomienda el monitoreo periódico del potasio sérico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Insuficiencia renal:

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve. Se recomienda el monitoreo periódico del potasio sérico (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Eplerenona no es dializable.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido a la aumentada exposición sistémica a eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se recomienda el monitoreo frecuente y regular del potasio sérico en estos pacientes, especialmente en los ancianos (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tratamiento concomitante

En caso de tratamiento concomitante con inhibidores leves a moderados del CYP3A4, por ejemplo amiodarona, diltiazem y verapamilo, debe empezarse con una dosis inicial de 25 mg diarios. Las dosis no deben superar los 25 mg una vez al día (ver sección INTERACCIONES),

Eplerenona puede ser administrada con o sin alimentos (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes (ver FÓRMULA).

Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina < 50 mL/min).

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Pacientes que están recibiendo tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver INTERACCIONES).

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
Dr. LEONARDO RIZZO
APODERADO

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hipercalemia: Consistentemente con su mecanismo de acción, eplerenona puede producir hipercalemia. Se deben monitorear los niveles de potasio sérico en todos los pacientes al inicio del tratamiento y en cualquier cambio de dosis. Posteriormente, se recomienda el monitoreo periódico, especialmente en los pacientes con riesgo de desarrollar hipercalemia, tales como pacientes (ancianos) con insuficiencia renal (ver sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN) y los pacientes con diabetes. No se recomienda el empleo de suplementos de potasio después del inicio de la terapia con epleranona, debido al aumento de riesgo de hipercalemia. Una reducción en la dosis de eplerenona ha demostrado que disminuye los niveles de potasio sérico. En un estudio, la adición de hidroclorotiazida a la terapia con eplerenona ha compensado los aumentos en el potasio sérico.

Deterioro de la función renal: Se deben monitorear los niveles de potasio regularmente en los pacientes con función renal deteriorada, incluyendo la microalbuminuria diabética. El riesgo de hipercalemia aumenta con la disminución de la función renal. Aunque los datos del EPHESUS en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria son limitados. Se observó un aumento en la aparición de hipercalemia en este número limitado de pacientes. Por consiguiente, se debe tratar a estos pacientes con cautela. Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

Deterioro de la función hepática: No se observó ninguna elevación en el potasio sérico por encima de 5,5 mmol/l en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh clase A y B). Se deben monitorear los niveles de electrolitos en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El empleo de eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido evaluado y por lo tanto, su uso está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES).

Inductores del enzima CYP3A4: No se recomienda la administración conjunta de eplerenona con inductores potentes del CYP3A4 (ver INTERACCIONES).

Durante el tratamiento con eplerenona, se debe evitar la administración de litio, ciclosporina y tacrólimus (ver INTERACCIONES).

Lactosa: Los comprimidos recubiertos contienen lactosa y no se deben administrar a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Embarazo:

No existen datos adecuados sobre el uso de eplerenona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron efectos adversos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto y el desarrollo postnatal. Se debe prescribir eplerenona con precaución a mujeres embarazadas.

Lactancia:

Se desconoce si eplerenona se excreta en la leche materna después de la administración por vía oral. No obstante, los datos preclínicos muestran que eplerenona y/o sus metabolitos están

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

presentes en la leche materna de rata, y que las crías de ratas expuestas por esta vía se desarrollaron con normalidad. Debido al desconocimiento de los efectos adversos potenciales en el lactante, se debe decidir entre suspender la lactancia o suspender la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar Maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto de eplerenona sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Eplerenona no causa somnolencia ni deterioro de la función cognitiva, pero cuando se conduzca un vehículo o se utilice maquinaria, se debe tener presente la posibilidad de la aparición de mareos durante el tratamiento.

INTERACCIONES:

Interacciones farmacodinámicas:

Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio: Debido a un riesgo incrementado de hipercalemia, no se debe administrar eplerenona a pacientes que reciben diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio (ver CONTRAINDICACIONES). Los diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos y otros diuréticos.

Litio: No se han realizado estudios, de interacción de eplerenona con litio. Sin embargo, se ha informado toxicidad producida por litio en pacientes que tomaban litio de forma concomitante con diuréticos e inhibidores de la ECA (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Se debe evitar la administración conjunta de eplerenona y litio. Si esta combinación es necesaria, se deben monitorear los niveles del litio sérico (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Ciclosporina, tacrolimus: La ciclosporina y el tacrolimus pueden dar lugar a una insuficiencia renal y un aumento del riesgo de hipercalemia. Debe evitarse el uso concomitante de eplerenona y ciclosporina o con tacrolimus. Si es necesario, se recomienda un monitoreo frecuente del potasio sérico y de la función renal cuando se administran ciclosporina y/o tacrolimus durante el tratamiento con eplerenona (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): El tratamiento con AINEs puede provocar una insuficiencia renal aguda por actuar directamente a nivel de la filtración glomerular, especialmente en pacientes con un mayor riesgo (pacientes ancianos y/o deshidratados). Los pacientes que reciben eplerenona y AINEs se deben hidratar adecuadamente y monitorear para observar la función renal antes de iniciar el tratamiento.

Trimetoprima: La administración concomitante de trimetoprima con eplerenona incrementa el riesgo de hipercalemia. Se debe realizar un monitoreo del potasio sérico y de la función renal, particularmente en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes ancianos.

Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII): La administración conjunta de eplerenona e inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II se debe realizar con precaución. La combinación de eplerenona con estos fármacos puede incrementar el riesgo de hipercalemia en pacientes con un mayor

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERARDO FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

riesgo de padecer insuficiencia renal, por ejemplo, en los ancianos. Se recomienda un monitoreo frecuente del potasio sérico y de la función renal.

Bloqueantes Alfa 1 (por ejemplo: prazosin, alfuzosina): Cuando se combinan los bloqueantes alfa-1 con eplerenona, existe un incremento potencial del efecto hipotensor y/o de hipotensión postural. Se recomienda el monitoreo clínico de la hipotensión postural durante la administración conjunta con el bloqueante alfa-1.

Antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina, baclofeno: La administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede aumentar potencialmente los efectos antihipertensivos y el riesgo de hipotensión postural.

Glucocorticoides, tetracosactida: La administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede disminuir potencialmente los efectos antihipertensivos (retención de sodio y líquidos).

Interacciones farmacocinéticas:

Estudios in vitro indican que eplerenona no es un inhibidor de los isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4. Eplerenona no es un sustrato ni un inhibidor de la Glicoproteína P.

Digoxina: La exposición sistémica (AUC) a digoxina aumenta en un 16% (90% CI: 4%-30%) cuando se administra conjuntamente con eplerenona. Se debe tener precaución cuando se dosifica la digoxina cerca del límite superior del rango terapéutico.

Warfarina: No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con warfarina. Se debe tener precaución cuando se dosifica la warfarina cerca del límite superior del rango terapéutico.

Sustratos CYP3A4: Resultados de los estudios farmacocinéticos con sustratos CYP3A4, es decir, midazolam y cisaprida, no mostraron interacciones farmacocinéticas significativas cuando estas sustancias se administraron conjuntamente con eplerenona.

Inhibidores CYP3A4:

- Inhibidores potentes del CYP3A4: pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas significativas cuando se administra conjuntamente eplerenona con sustancias que inhiben la enzima CYP3A4. Un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol 200 mg dos veces dos veces al día) provocó un incremento del 441% en el AUC de eplerenona (ver CONTRAINDICACIONES). Está contraindicado el uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazadona (ver CONTRAINDICACIONES).
- Inhibidores leves a moderados del CYP3A4: La coadministración con eritromicina, saquinavir, amiodarona, diltiazem, verapamilo y fluconazol ha producido interacciones farmacocinéticas significativas con aumentos de orden ascendente en el AUC desde un 98 % a un 187%. Por lo tanto, la dosis de eplerenona no debe exceder de 25 mg al día cuando se administran inhibidores leves a moldeados de CYP3A4 con eplerenona (ver POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION).

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

Inductores CYP3A4: La coadministración de St.John' Wort (un inductor potente del CYP3A4) con eplerenona originó un descenso del 30% en el AUC de eplerenona. Un descenso más pronunciado en elAUC de eplerenona puede ocurrir con inductores potentes del CYP3A4 tales como rifampicina. Debido al riesgo de descenso de la eficacia de eplerenona, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, St.John's Wort) con eplerenona (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Antiácidos: Basándose en los resultados de un estudio clínico farmacocinético, no se prevé una interacción significativa cuando se administran conjuntamente antiácidos con eplerenona.

REACCIONES ADVERSAS:

En el estudio sobre la eficacia y sobrevida de los pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio (EPHESUS) tratados con eplerenona, la incidencia global de eventos adversos informados con eplerenona (78,9%) fue similar a placebo (79,5%). El porcentaje de discontinuación de tratamiento debido a eventos adversos en estos estudios fue de un 4,4% para los pacientes en tratamiento con eplerenona y de un 4,3% para los pacientes que tomaron placebo.

Los eventos adversos que se describen a continuación, observados en el estudio EPHESUS, son aquellos en los que se sospecho una relación con el tratamiento y que superaron a los del grupo tratado con placebo, o que son graves y significativamente superiores a los del grupo tratado con placebo.

Los eventos adversos se clasifican por sistema corporal y según su frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: frecuente >1/100, < 1/10: poco frecuente > 1/1000, <1/100.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: *Poco frecuente*: eosinofilia

Trastornos del metabolismo y nutrición: *Frecuente*: hipercalcemia. *Poco frecuente*: dehidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos: *Poco frecuente*: insomnio

Trastornos del Sistema Nervioso: *Frecuente*: mareos. *Poco frecuente*: cefalea

Trastornos cardíacos: *Poco frecuente*: fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca izquierda.

Trastornos vasculares: *Frecuente*: hipotensión. *Poco frecuente*: hipotensión postural, trombosis arterial de miembros inferiores.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Poco frecuente*: faringitis.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuente*: diarrea, náuseas. *Poco frecuente*: flatulencia, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Poco frecuente*: prurito, aumento de sudoración.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: *Poco frecuente*: dolor de espalda, calambres en los miembros inferiores.

Trastornos renales y urinarios: Frecuente: función renal anormal.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERARDO FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuente: astenia, malestar.
Exploraciones complementarias: poco frecuente: aumento de BUN, aumento de creatinina.
Infecciones e infestaciones: poco frecuente: pielonefritis.
En el estudio EPHESUS, hubo numéricamente más casos de accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes ancianos (≥ 75 años). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes tratados con eplerenona (30) frente al grupo placebo (22).

SOBREDOSIFICACION:
No se ha informado ningún caso de sobredosis humana con eplerenona. La manifestación de sobredosis más probable sería la hipotensión o la hipercalemia. Eplerenona no se elimina por medio de la hemodiálisis. Eplerenona ha demostrado que se une de forma considerable al carbón. Si ocurriera algún episodio de hipotensión, se debería iniciar tratamiento de soporte. Si se desarrollase hipercalemia, se debería iniciar un tratamiento estándar.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115
Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:
KENOB 25 mg - 50 mg: Envases conteniendo 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15°C y 30°C. No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico:
Germán Fernández Otero, Farmacéutico

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°:
Fecha de última revisión: ...../.....

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Quimica Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

3769

058

PROYECTO DE RÓTULO

KENOB 25
EPLERENONA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta Bajo receta.

Con-tenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos.

Fórmula Cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

EPLERENONA.....25 mg

Excipientes: lactosa 35,70 mg; croscarmellosa sódica 4,25 mg; laurilsulfato de sodio 850,0 mcg; estearato de magnesio 600,0 mcg; celulosa microcristalina c.s.p. 100,0 mg; laca recubrimiento color: opadry II white (85F28751) 3,00 mg; rojo punzó 4R 16,7 mcg; laca recubrimiento brillo: opadry clear (YS-1-7006) 260,0 mcg; sacarina sódica 5,2 mcg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE.
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 30 °C

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Germán Fernández Otero - Farmacéutico.
Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado Nº:

Nota: los envases conteniendo 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

3769

FOLIO 059

PROYECTO DE RÓTULO

KENOB 50
EPLERENONA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Condición de Venta: Venta Bajo receta.
Con-tenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos.
Fórmula Cuali-cuantitativa:
Cada comprimido recubierto contiene:
EPLERENONA.....50 mg
Excipientes: lactosa 71,4 mg; croscarmellosa sódica 8,5 mg; laurilsulfato de sodio 1,7 mg; estearato de magnesio 1,2 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 200,0 mg; laca recubrimiento color: opadry II white (85F28751) 6,0 mg; rojo punzó 4R 450,0 mcg; laca recubrimiento brillo: opadry clear (YS-1-7006) 520,0 mcg; sacarina sódica 10,4 mcg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE.
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 30 °C

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Germán Fernández Otero - Farmacéutico.
Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado Nº:

Nota: los envases conteniendo 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S. A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO