



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **2302**

BUENOS AIRES, 01 ABR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000383-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C. representante de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO. (EEUU), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto denominado BICNU / CARMUSTINA, forma farmacéutica y concentración: inyectable liofilizado 100mg, autorizado por el Certificado Nº 35.855.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 58 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

*[Handwritten signature]*



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **2302**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 22 a 48 para la Especialidad Medicinal denominada BICNU / CARMUSTINA, forma farmacéutica y concentración: inyectable liofilizado 100mg, propiedad de la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C. representante del la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO. (EEUU) anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 35.855 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-000383-11-8

DISPOSICION Nº

**2302**

m.b.

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

2302



## Proyecto de Prospecto

# BICNU CARMUSTINA

### Inyectable Intravenoso

Venta bajo receta archivada  
Industria Norteamericana

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Carmustina 100 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Alcohol absoluto 3 ml

Este producto contiene 80% p/v de alcohol etílico/etanol

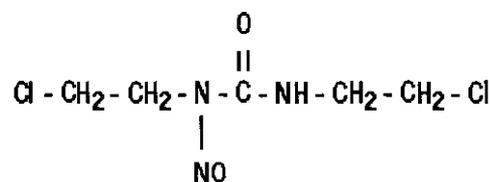
### ACCIÓN TERAPÉUTICA

**BICNU** (carmustina) es una nitrosurea utilizada en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas.

### DESCRIPCIÓN

**BICNU** (carmustina) es una de las nitrosureas empleadas en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas. Es el 1,3-bis (2-cloroetilO)-1-nitrosurea. Es un liofilizado estéril en forma de escamas o masa solidificada de color amarillo pálido con un peso molecular de 214,06. Es muy soluble en alcohol y en lípidos, y relativamente insoluble en agua. **BICNU** es administrado por medio de infusión intravenosa luego de la reconstitución según las recomendaciones.

Su fórmula estructural es la siguiente:



### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES

**Mecanismo de acción:** Si bien existe un acuerdo generalizado respecto de que carmustina alquila el ADN y el ARN, no posee resistencia cruzada con otros alquilantes. Al igual que otras nitrosureas, también puede inhibir diversos procesos enzimáticos claves mediante la carbamitación de los aminoácidos de las proteínas.

**Farmacocinética:** cuando carmustina se administra por vía intravenosa se degrada rápidamente, sin que se detecte droga intacta luego de 15 minutos. Sin embargo, en

US Insert (Aug-10)

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.P. 14218 - M.N. 18.948

Page 1

estudios realizados con droga marcada con  $^{14}\text{C}$ , se observaron niveles prolongados del isótopo en el plasma y en el tejido, probablemente representando fragmentos radioactivos del compuesto original.

Se cree que las actividades antineoplásicas y tóxicas de la carmustina pueden deberse a los metabolitos. Aproximadamente del 60% al 70% de la dosis total es excretada en la orina dentro de las 96 horas y aproximadamente el 10% como  $\text{CO}_2$  respiratorio. No se ha determinado lo que sucede con el resto de la droga.

Debido a la alta solubilidad en lípidos y a la relativa falta de ionización a pH fisiológico, la carmustina atraviesa de manera muy efectiva la barrera hematoencefálica. Los niveles de radioactividad en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son de  $\geq 50\%$  de los medidos concurrentemente en el plasma.

### INDICACIONES

BicNU (carmustina para inyección) está indicado como terapia paliativa como agente único, o en tratamiento combinado con otros agentes quimioterápicos aprobados en los siguientes casos:

1. **Tumores cerebrales**—glioblastoma, glioma del tronco cerebral, meduloblastoma, astrocitoma, ependinoma y tumores cerebrales metastásicos.
2. **Mieloma múltiple**—en combinación con prednisona.
3. **Enfermedad de Hodgkin**—como tratamiento secundario en combinación con otras drogas aprobadas para pacientes que recaen mientras son tratados con la terapia primaria, o que no responden al tratamiento primario.
4. **Linfoma No-Hodgkin**—como tratamiento secundario en combinación con otras drogas aprobadas para pacientes que recaen mientras son tratados con la terapia primaria, o que no responden al tratamiento primario.

### POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de BicNU como agente único en pacientes no tratados previamente es de 150 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$  por vía intravenosa cada 6 semanas. Dicha dosis puede administrarse como dosis única o dividida en inyecciones diarias; por ejemplo: 75 a 100  $\text{mg}/\text{m}^2$  en 2 días sucesivos. Cuando se utiliza BicNU en combinación con otras drogas mielosupresoras o en pacientes con depresión de la médula ósea, la dosis deberá ajustarse en forma adecuada.

Las dosis posteriores deberán ajustarse según la respuesta hematológica del paciente a la dosis previa. El siguiente cuadro se sugiere como guía para el ajuste de dosis:

Nadir después de la dosis previa		% de la dosis anterior a administrar
Leucocitos/ $\text{mm}^3$	Plaquetas/ $\text{mm}^3$	
>4000	>100.000	100%
3000-3999	75.000 - 99.999	100%
2000-2999	25.000 - 74.999	70%
<2000	<25.000	50%

2302



No se debe repetir la administración de BICNU hasta que los componentes sanguíneos hayan retomado a niveles aceptables (plaquetas  $> 100.000/\text{mm}^3$ , leucocitos  $> 4.000/\text{mm}^3$ ), esto generalmente sucede en un plazo de 6 semanas. El número adecuado de neutrófilos deberá estar presente en el frotis periférico de la sangre. Deberá haber un número adecuado de neutrófilos en un extendido de sangre periférica. Se deben realizar análisis de sangre en forma semanal y no se deberá repetir el tratamiento antes de las 6 semanas debido a que la toxicidad hematológica es de carácter tardío y acumulativo.

#### **Precauciones acerca de la administración:**

Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se deben tomar precauciones al manipular y al preparar la solución de BICNU. Los procedimientos para el manejo adecuado y la disposición de las drogas citotóxicas deben ser considerados. Se han publicado varias normas sobre este tema. El contacto accidental de BICNU reconstituido con la piel ha causado hiperpigmentación transitoria de las áreas afectadas. Para minimizar el riesgo de la exposición cutánea, use siempre guantes impermeables al manipular los viales que contienen BICNU. Si la solución o el polvo liofilizado de BICNU entran en contacto con la piel o la mucosa, lavar inmediatamente la piel o la mucosa completamente con agua y jabón.

La solución reconstituida debe ser administrada por infusión intravenosa lenta. La administración de BICNU durante un periodo menor a 2 horas puede conducir a dolor y ardor en el sitio de la inyección.

#### **Preparación de las Soluciones Intravenosas:**

Primero, disolver BICNU con 3 mL del diluyente estéril suministrado (Alcohol Deshidratado, USP). Segundo, agregar en forma aséptica 27 mL de Agua Estéril para Inyección. Cada mL de la solución resultante contiene 3,3 mg de BICNU en etanol al 10%. Estas soluciones deben estar protegidas de la luz.

La reconstitución realizada según las recomendaciones es una solución transparente, incolora o amarillenta, que puede diluirse aún más con solución de dextrosa al 5%. Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar cualquier partícula o decoloración antes de ser administrados, siempre que la solución y el envase lo permitan.

**Nota Importante:** este producto no contiene conservantes, por lo tanto no debe utilizarse como inyectable de dosis múltiples.

#### **Estabilidad:**

Los frascos-ampolla cerrados, que contienen carmustina, deben ser conservados bajo refrigeración ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Las ampollas del diluyente pueden almacenarse a temperatura ambiente controlada ( $15^{\circ} - 30^{\circ}\text{C}$ ) o en la heladera ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). La conservación de los viales sin abrir brinda un producto estable durante un máximo de 3 años. Después de su reconstitución en la forma recomendada, BICNU permanece estable por 24 horas bajo refrigeración ( $2^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Previo a su uso, las soluciones reconstituidas que son almacenadas bajo refrigeración deben ser examinadas para



MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.P. 14316 - M.N. 12.046

2302



detectar la formación de cristales. Si se observan cristales, éstos pueden ser disueltos mediante el calentamiento del frasco ampolla hasta alcanzar la temperatura ambiente mediante agitación.

La solución reconstituida de acuerdo a lo recomendado y diluida con solución de dextrosa al 5% hasta alcanzar una concentración de 0,2 mg/mL debe ser conservada a temperatura ambiente, protegida de la luz y utilizada dentro de las 8 horas.

Para obtener los datos de estabilidad proporcionados en esta sección se emplearon recipientes de vidrio. Solamente utilizar recipientes de vidrio para la administración de BICNU.

**Nota Importante:**

**BICNU** posee un bajo punto de fusión (aproximadamente 30,5 °C - 32,0 °C). La exposición de la droga a estas temperaturas o temperaturas mayores causará que la misma se licue y aparezca como una película de aceite sobre el frasco ampolla. Esta es una señal de descomposición y los frascos-ampollas deberán ser desechados. Si se cuestiona la refrigeración adecuada al momento de recibir este producto, inspeccionar inmediatamente el frasco-ampolla sosteniéndolo bajo una luz brillante para realizar la inspección. La carmustina aparecerá como una pequeña cantidad de escamas secas o masa solidificada seca. Si esto resulta evidente, entonces **BICNU** se encuentra apto para su uso y debe refrigerarse de inmediato.

**CONTRAINDICACIONES**

**BICNU** está contraindicado en individuos que hayan demostrado hipersensibilidad previa a la carmustina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol no deberá ser administrado en personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.

**ADVERTENCIAS**

**BICNU** (carmustina inyectable) debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos. La supresión de la médula ósea, en particular la trombocitopenia y leucopenia, que pueden contribuir con las hemorragias e infecciones severas en pacientes ya comprometidos, es un efecto tóxico común y severo de **BICNU**. Como la principal toxicidad es una supresión tardía de la médula ósea, se deben realizar análisis de sangre completos en forma semanal, al menos 6 semanas después de cada dosis. No se deben repetir las dosis de **BICNU** con una frecuencia inferior a las 6 semanas. La toxicidad sobre la médula ósea causada por **BICNU** es acumulativa, y por lo tanto se debe considerar un ajuste de dosis en base al nadir del recuento de células sanguíneas de la dosis previa (ver **POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN**) La toxicidad pulmonar que produce **BICNU** parece estar relacionada con la dosis. Los pacientes que reciben dosis acumulativas superiores a 1400 mg/m<sup>2</sup> presentan un riesgo significativamente mayor que aquellos que reciben dosis inferiores. Además se han reportado casos de fibrosis pulmonar con manifestación tardía hasta 17 años después del tratamiento en pacientes que reciben **BICNU** en la niñez y la primera adolescencia (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **PRECAUCIONES: Uso Pediátrico**).

  
**MARIA EUGENIA BUTTI**  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.P. 14316 - M.N. 12048

También se debe controlar la función hepática y renal en forma periódica. Se ha reportado desarrollo de malignidades secundarias con el uso prolongado de nitrosoureas. BICNU se ha administrado directamente en arteria carótida; este procedimiento se está investigando y se ha asociado con toxicidad ocular.

Durante la administración de BiCNU pueden ocurrir reacciones en el sitio de la inyección (ver **REACCIONES ADVERSAS: Otras Toxicidades**). Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear de cerca el sitio de la infusión por una posible infiltración durante la administración del medicamento. El tratamiento específico para las reacciones de extravasación se desconoce a la fecha.

## PRECAUCIONES

### Generales:

En todos los casos en que se considere el uso de **BICNU** como quimioterapia, el médico deberá evaluar la necesidad y la utilidad de administrar este medicamento y ponderar los riesgos de padecer efectos tóxicos o reacciones adversas. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se las detecta a tiempo. Cuando se produzcan dichos efectos o reacciones, se deberá reducir la dosis o suspender el tratamiento y adoptar las medidas correctivas adecuadas a criterio del médico. El reinicio del tratamiento con **BICNU** deberá realizarse con precaución teniendo en cuenta si es realmente necesario y manteniéndose alerta a toda posible recurrencia de la toxicidad.

### Pruebas de Laboratorio

Debido a la supresión tardía de la médula ósea, se deberán realizar análisis sanguíneos en forma semanal durante un mínimo de 6 semanas a partir de la administración de la dosis.

A lo largo del tratamiento se deben realizar estudios de la función pulmonar. Los pacientes con un nivel basal inferior al 70% de la Capacidad Vital Forzada predicha (CVF) o de la Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono ( $DL_{CO}$ ), tienen un riesgo particular.

Como BICNU puede provocar disfunción hepática, se recomienda monitorear la función hepática.

Asimismo deberán controlarse los análisis de la función renal en forma periódica.

### Embarazo

**BICNU** puede provocar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada.

**BICNU** es embriotóxico en ratas y en conejos y teratogénico en ratas a dosis equivalentes a las dosis recomendadas en humanos.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si este producto debiera utilizarse durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con **BICNU** se deberá informar a la paciente acerca de los potenciales riesgos para el feto. Se deberá informar a las mujeres con potencial procreativo que eviten quedar embarazadas. **BICNU** es carcinogénico en ratas y ratones produciendo un incremento marcado en la incidencia de tumores a dosis que se aproximan a aquellas empleadas clínicamente. La terapia con nitrosourea tiene potencial carcinogénico en humanos. **BICNU** también afecta la fertilidad en ratas machos a dosis apenas más elevadas que la dosis humana.

#### **Lactancia:**

Se desconoce si **BICNU** se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas severas en los lactantes, se debe discontinuar la lactancia mientras dure el tratamiento con **BICNU**.

#### **Uso Pediátrico:**

Aún no se han establecido la seguridad y la efectividad en niños. Se han informado casos de fibrosis pulmonar con manifestación tardía hasta 17 años después del tratamiento, en un estudio prolongado de pacientes que recibieron **BICNU** en la niñez y la primera adolescencia (1-16 años). Ocho de 17 pacientes (47%) que sobrevivieron a los tumores cerebrales de la niñez, incluidos 5 pacientes que fueron tratados inicialmente teniendo menos de 5 años de edad, murieron de fibrosis pulmonar. Por lo tanto, se deben considerar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de la terapia con **BICNU**, debido al riesgo y los beneficios de la terapia con **BICNU**, debido al riesgo extremadamente alto de sufrir toxicidad pulmonar (Ver **REACCIONES ADVERSAS: Toxicidad Pulmonar**).

#### **Uso Geriátrico**

No se dispone de información proveniente de los estudios clínicos de **BICNU** para determinar si los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para pacientes de edad avanzada deberá ser cautelosa, usualmente comenzando por el nivel más bajo del rango de dosis, debido a la mayor frecuencia de presentar una función hepática, renal o cardíaca disminuida y la presencia de enfermedades concomitantes o tratamiento con otras drogas.

Se sabe que **BICNU** y sus metabolitos son principalmente excretados por vía renal y el riesgo de reacciones tóxicas debidas a esta droga puede ser mayor en pacientes con función renal disminuida.

Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a presentar una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y la función renal debe ser controlada.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Toxicidad Pulmonar**

Se han reportado casos de toxicidad pulmonar caracterizada por infiltrados y/o fibrosis pulmonar, que se han manifestado después de 9 días a 43 meses del tratamiento con



**BICNU** y nitrosoureas relacionadas. La mayoría de estos pacientes estaba recibiendo terapia prolongada con dosis totales de **BICNU** mayores a  $1400 \text{ mg/m}^2$ . Sin embargo, se han informado casos de fibrosis pulmonar en pacientes que recibían dosis totales inferiores. Otros factores de riesgo incluyen antecedentes de enfermedades pulmonares y la duración del tratamiento. Se han informado casos de toxicidad pulmonar fatal con la administración de **BICNU**.

Además, se han reportado casos de fibrosis pulmonar con manifestación tardía hasta 17 años después del tratamiento en un estudio prolongado con 17 pacientes que recibieron **BICNU** durante la infancia y la primera adolescencia (1-16 años) en dosis acumulativas que oscilaban entre  $770$  y  $1800 \text{ mg/m}^2$  combinadas con radioterapia craneal para los tumores intracraneales. Los rayos-X del tórax demostraron hipoplasia pulmonar con contracción de la zona superior. Los exámenes ultrasónicos de galio fueron normales en todos los casos. Los exámenes ultrasónicos de TC torácica han demostrado un patrón inusual de fibrosis de la zona superior. Se produjo una leve reducción tardía de la función pulmonar en todos los sobrevivientes a largo plazo. Esta forma de fibrosis pulmonar puede ser lentamente progresiva y ha causado la muerte en algunos casos. En este estudio prolongado, 8 de 17 pacientes murieron por fibrosis pulmonar tardía, incluidos todos aquellos que fueron inicialmente tratados (5 de 17) antes de los 5 años de edad.

#### **Toxicidad Hematopoyética:**

La mielosupresión retrasada es una reacción adversa frecuente y seria asociada con la administración de **BICNU**. Generalmente se produce entre 4 y 6 semanas después de la administración de la droga y está relacionada con la dosis. El nadir de plaquetas se produce alrededor de las 4 semanas posteriores a la administración de la dosis y persiste durante 1 a 2 semanas. La leucopenia se produce entre las 5 y 6 semanas después de la administración de la dosis y persiste entre 1 y 2 semanas. La trombocitopenia generalmente es más severa que la leucopenia; sin embargo, ambas pueden constituir toxicidades que limiten la dosis.

También se observan casos de anemia, pero generalmente es menos frecuente y menos severa que la trombocitopenia y que la leucopenia.

**BICNU** puede producir mielosupresión acumulativa, manifestada por índices más bajos o por una duración más prolongada de la supresión con dosis repetidas.

Se han reportado aparición de leucemia aguda y displasia de médula ósea después de un tratamiento prolongado con nitrosourea.

Se informó mayor mielotoxicidad (por ej. leucopenia y neutropenia) cuando la carmustina se combina con la cimetidina (ver **PRECAUCIONES: Interacciones Medicamentosas**).

#### **Toxicidad Gastrointestinal**

Luego de la administración intravenosa de **BICNU** frecuentemente se observan náuseas y vómitos. Esta toxicidad aparece dentro de las 2 horas posteriores a la administración, generalmente se prolonga durante 4 a 6 horas y está relacionada a la dosis. La administración previa de antieméticos resulta efectiva para disminuir, y a veces prevenir esta reacción adversa.

### **Hepatotoxicidad**

Las dosis elevadas de BICNU han estado asociadas a un tipo reversible de toxicidad hepática que se manifiesta por un aumento en los niveles de transaminasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina en un pequeño porcentaje de pacientes tratados con BICNU.

### **Nefrotoxicidad**

En pacientes que recibieron grandes dosis acumulativas se han registrado anomalías renales que consisten en tamaño de los riñones disminuidos, azotemia progresiva e insuficiencia renal, después de un tratamiento prolongado con BICNU y otras nitrosoureas relacionadas. Ocasionalmente se han reportado casos de daño renal en pacientes que recibieron dosis totales inferiores.

### **Otras:**

El contacto accidental de la solución reconstituida de BICNU con la piel ha causado quemaduras e hiperpigmentación de las áreas afectadas.

La infusión intravenosa rápida de BiCNU puede producir un enrojecimiento intensivo de la piel y la sufusión de la conjuntiva dentro de las 2 horas, con una duración aproximada de 4 horas. También está asociada a quemaduras en el sitio de aplicación de la inyección, aunque es raro que se produzca una trombosis verdadera.

Se ha reportado toxicidad local de los tejidos blandos, después de la extravasación de BiCNU. La infiltración de BiCNU puede producir hinchazón, dolor, eritema, sensación de ardor y necrosis cutánea.

Se han reportado casos de neurorretinitis, dolor torácico, cefalea, reacciones alérgicas, hipotensión, y taquicardia durante los seguimientos continuos.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de BICNU.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4965-6666/2247

Hospital A. Posadas

(011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIÓN**

BiCNU (carmustina). Cada empaque contiene un frasco ampolla con 100 mg de carmustina y una ampolla con 3 mL de diluyente estéril.

### **MODO DE CONSERVACIÓN**

Los frascos-ampollas cerrados, que contienen carmustina, deben ser conservados bajo refrigeración (2 °C - 8 °C). Las ampollas del diluyente pueden almacenarse a

2302



temperatura ambiente controlada (15° - 30°C) o en la heladera (2 ° - 8 °C). Luego de su reconstitución de acuerdo a lo recomendado, BICNU permanece estable durante 24 horas en heladera (2 ° - 8 °C). (Ver **POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Estabilidad**)

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRECIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SALVO INDICACIÓN EXPRESA DEL MÉDICO NO DEBERÍA UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

PUEDE CONSTITUIR UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.855  
Elaborado por: Ben Venue Laboratories, Inc. Bedford, Ohio, Estados Unidos.  
Importado y distribuido por: Merck Química Argentina S.A.I.C.  
Tronador 4890 – Buenos Aires  
Directora Técnica: María Eugenia Butti – Farmacéutica.  
Atención al cliente 0800-888-MERCK(63725)

Disp. N°: .....

Fecha de última revisión: .....

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.P. 14316 - M.N. 12.048