

# Trilip®

## Ezetimibe 10 mg

Comprimidos



Industria Argentina  
Venta bajo receta

### Fórmula:

Cada comprimido contiene: ezetimibe 10 mg. Excipientes: lactosa monohidrato 65,0 mg, lauril sulfato de sodio 2,0 mg, croscarmelosa sódica 8,0 mg, estearato de magnesio 1,0 mg, celulosa microcristalina 101 10,0 mg, PVP K 30 4,0 mg.

### Indicaciones:

#### Hipercolesterolemia primaria Monoterapia

Ezetimibe, administrado solo, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total, LDL-C y Apo B elevados en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar).

#### Terapia combinada con inhibidores de HMG-CoA reductasa

Ezetimibe, administrado en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total, LDL-C y Apo B elevados en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar).

#### Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

La combinación de ezetimibe con atorvastatina o simvastatina está indicada para la reducción de niveles elevados de colesterol total, y LDL-C en pacientes con HoFH, como adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (p.ej. aféresis de LDL) o si tales tratamientos no están disponibles.

#### Sitosterolemia homocigota

Ezetimibe está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para la reducción de niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

La terapia con agentes modificadores de lípidos debe ser un componente de múltiples intervenciones sobre los factores de riesgo, en individuos con riesgo aumentado de enfermedad vascular arteriosclerótica debida a hipercolesterolemia. Los agentes modificadores de lípidos deben ser usados adicionalmente a una dieta adecuada (que incluya restricción de grasas saturadas y colesterol) y cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

Antes de iniciar la terapia con ezetimibe, se deberán excluir causas secundarias de dislipidemia (como por ejemplo diabetes, hipotiroidismo, enfermedad hepática obstructiva, insuficiencia renal crónica, y drogas que aumentan LDL-C y reducen HDL-C [progestinas, esteroides anabólicos, y corticosteroides]) deben ser excluidos o, si es apropiado, se deberán tratar.

Deberá realizarse un perfil de lípidos para medir colesterol total, LDL-C, HDL-C y TG. Para niveles de TG > 400 mg/dl (>4,5 mmol/l), se deberán determinar las concentraciones de LDL-C por ultracentrifugado.

En el momento de la hospitalización por un evento coronario agudo, se deberán medir los lípidos en la admisión o en 24 horas. Estos valores pueden guiar al médico en la iniciación de la terapia reductora de LDL antes o en el momento del alta.

### Acción Terapéutica:

#### Hipocolesteremiante

### Acción Farmacológica:

Estudios clínicos han demostrado que niveles elevados de colesterol total (total-C), lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y apolipoproteína B (Apo-B), el principal constituyente proteínico de las LDL, promueven la aterosclerosis humana. Además, los niveles reducidos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) están asociados al desarrollo de aterosclerosis. Estudios epidemiológicos han establecido que la enfermedad y la mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de colesterol total y LDL-C e inversamente con el nivel de HDL-C. Como la LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos del colesterol enriquecido, incluidas las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y remanentes, pueden también promover la aterosclerosis. No se ha determinado el efecto independiente de la elevación de HDL-C o la reducción de triglicéridos (TG) sobre el riesgo de enfermedades coronarias y cardiovasculares y la mortalidad.

Ezetimibe reduce el colesterol total, LDL-C, Apo-B y TG y aumenta el HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia. La administración de ezetimibe con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa es efectiva para mejorar los valores plasmáticos del colesterol total, LDL-C, Apo-B, TG y HDL-C en mayor medida que cada tratamiento por separado. Los efectos de ezetimibe administrado solo o agregado a un inhibidor de la HMG-CoA reductasa sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad no han sido establecidos.

### Mecanismo de acción:

Ezetimibe reduce el colesterol en sangre inhibiendo la absorción de colesterol por el intestino delgado. En un estudio clínico de 2 semanas en 18 pacientes hipercolesterolemicos, ezetimibe inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54%, comparado con placebo. Ezetimibe no tuvo efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones en plasma de las vitaminas liposolubles A, D y E, y no afectó la producción de hormonas esteroideas adrenocorticales. El contenido de colesterol del hígado se deriva predominantemente de tres fuentes. El hígado puede sintetizar colesterol, absorber colesterol de las lipoproteínas que circulan en la sangre o absorber el colesterol previamente absorbido por el intestino delgado. El colesterol intestinal se deriva principalmente del colesterol secretado en la bilis y del colesterol dietario.

Ezetimibe tiene un mecanismo de acción que difiere del de otras clases de compuestos reductores del colesterol (inhibidores de la HMG-CoA reductasa, sequestrantes de ácido biliar [resinas], fibratos y fitoestanoles).

Ezetimibe no inhibe la síntesis de colesterol en el hígado, ni aumenta la excreción de ácido biliar. En cambio, ezetimibe se localiza y parece actuar en el borde escudado del intestino delgado inhibiendo la absorción de colesterol, llevando a una reducción en la entrega de colesterol intestinal al hígado. Esto causa una reducción de los depósitos de colesterol hepático y un aumento en el clearance plasmático de colesterol; este mecanismo diferente es complementario del de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

### Farmacocinética

#### Absorción

Después de la administración oral, ezetimibe es absorbido y conjugado extensamente a un glucuronido fenólico farmacológicamente activo (ezetimibe-glucuronido). Después de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe, las concentraciones plasmáticas pico medias de ezetimibe (C<sub>max</sub>) de 3.4 a 5.5 ng/mL se alcanzaron en 4 a 12 horas (T<sub>max</sub>). Los valores medios de C<sub>max</sub> del ezetimibe-glucuronido de 45 a 71 ng/mL fueron alcanzados entre 1 y 2 horas (T<sub>max</sub>). No hubo desviación sustancial de la proporcionalidad de dosis entre 5 y 20 mg. La biodisponibilidad

absoluta de ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso adecuado para la inyección. Ezetimibe tiene una biodisponibilidad variable; el coeficiente de variación, basado en la variabilidad inter-sujetos, fue de 35 a 60% para los valores de AUC.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

La administración concomitante de alimentos (grasos o no grasos) no tuvo efecto sobre la extensión de absorción de ezetimibe administrado como comprimidos de 10 mg. El valor de C<sub>max</sub> de ezetimibe aumentó un 38% con el consumo de alimentos muy grasos. Ezetimibe puede administrarse con o sin alimentos.

#### Distribución

Ezetimibe y ezetimibe-glucuronido se unen extensamente (>80%) a proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo y excreción

Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado por conjugación con derivados glucuronidos (una reacción de fase II) sin subsecuente excreción biliar y renal. Se ha observado un mínimo metabolismo oxidativo (una reacción de fase I) en todas las especies evaluadas.

En humanos, ezetimibe se metaboliza rápidamente a ezetimibe-glucuronido. Ezetimibe y ezetimibe-glucuronido son los principales compuestos derivados de la droga detectados en plasma, constituyendo aproximadamente 10 a 20% y 80 a 90% de la droga total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como ezetimibe-glucuronido se eliminan lentamente de plasma, con una vida media de aproximadamente 22 horas tanto para ezetimibe como para ezetimibe-glucuronido. Los perfiles de tiempo de concentración en plasma exhiben picos múltiples, lo que sugiere un reciclado enterohepático.

Después de la administración oral de 14C- ezetimibe (20 mg) en sujetos humanos, el ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucuronido) representó aproximadamente 93% de la radioactividad total en plasma. Después de 48 horas, no había niveles detectables de radioactividad en plasma.

Aproximadamente el 78% y 11% de la radioactividad administrada fue recuperada en las heces y orina, a lo largo de un período de colección de 10 días. Ezetimibe fue el principal componente en las heces y representó el 69% de la dosis administrada, en tanto que el ezetimibe-glucuronido fue el principal componente en orina y representó el 9% de la dosis administrada.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes geriátricos

Luego de dosis múltiples de ezetimibe (10 mg una vez por día) durante 10 días, las concentraciones en plasma para ezetimibe total fueron unas 2 veces más altas en sujetos sanos mayores (> 65 años) que en sujetos jóvenes.

##### Pacientes pediátricos

Luego de dosis múltiples de ezetimibe (10 mg una vez por día) durante 7 días, la absorción y metabolismo de ezetimibe fueron similares en adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basado en los valores de ezetimibe total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica < 10 años.

##### Sexo

Luego de dosis múltiples de ezetimibe (10 mg una vez por día) durante 10 días, las concentraciones en plasma de ezetimibe total fueron ligeramente más altas (< 20%) en mujeres que en hombres.

##### Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimibe, el área media bajo la curva (AUC) para ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (score Child-Pugh 5 a 6), comparado con sujetos sanos. Los valores de AUC medios para ezetimibe total y ezetimibe aumentaron aproximadamente 3-4 veces y 5-6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (score Child-Pugh 7 a 9) o severa (score Child-Pugh 10 a 15). En un estudio de dosis múltiples de 14 días (10 mg diarios) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, los valores de AUC medios para ezetimibe total y ezetimibe aumentaron aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 comparados con sujetos sanos. Debido a los efectos desconocidos de la mayor exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda ezetimibe en estos pacientes.

##### Insuficiencia renal

Después de una dosis única de ezetimibe de 10 mg en pacientes con enfermedad renal severa (Cl<sub>CR</sub> medio < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), los valores de AUC medios para ezetimibe total, ezetimibe-glucuronido y ezetimibe aumentaron aproximadamente 1,5 veces, comparado con sujetos sanos.

##### Posología:

El paciente deberá ser sometido a una dieta standard reductora de colesterol antes de recibir Ezetimibe y deberá continuar con la dieta durante el tratamiento con *Trilip*®. La dosis recomendada de *Trilip*® es de 10 mg una vez por día. *Trilip*® puede administrarse con o sin alimentos.

*Trilip*® puede administrarse con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa para aumentar el efecto hipolipemiante. Por conveniencia, la dosis diaria de *Trilip*® puede tomarse al mismo tiempo que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa, de acuerdo con las recomendaciones de dosis para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

##### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

##### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

##### Pacientes geriátricos

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes geriátricos.

Co-administración con sequestrantes de ácido biliar

La administración de la dosis de *Trilip*® deberá realizarse > 2 horas antes o > 4 horas después de la administración de un sequestrante de ácido biliar.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de esta medicación.

La combinación de ezetimibe con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables en las transaminasas séricas.

Todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados en mujeres embarazadas o lactadoras. Cuando se administra ezetimibe con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa a una mujer con potencial de embarazo, referirse a la categoría de embarazo y marcación de producto del inhibidor de HMG-CoA reductasa.



## Precauciones:

### Enzimas hepáticas

En estudios clínicos controlados de monoterapia, la incidencia de elevaciones consecutivas ( $> 3$  x el límite superior de lo normal [ULN] de las transaminasas séricas fue similar entre ezetimibe (0,5%) y placebo (0,3%). En estudios clínicos controlados de combinación de ezetimibe iniciado concurrentemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de elevaciones consecutivas ( $> 3$  x ULN) de las transaminasas séricas fue de 1,3% para pacientes tratados con ezetimibe administrado con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y 0,4% para pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa solos. Estas elevaciones en las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de la discontinuación de la terapia o con la continuación del tratamiento. Cuando ezetimibe se coadministró con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se deberán realizar pruebas de función hepática al iniciar la terapia y de acuerdo con las recomendaciones del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

### Músculo esquelético

No existió exceso de miopatía o rhabdomiolisis asociada con ezetimibe, comparado con el control relevante (placebo o inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo). Sin embargo, la miopatía y la rhabdomiolisis son reacciones adversas reconocidas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otras drogas reductoras de lípidos. En pruebas clínicas, la incidencia de CPK  $> 10$  x ULN fue de 0,2% para ezetimibe vs 0,1% para placebo y 0,1% para ezetimibe coadministrado con un inhibidor de HMG-CoA reductasa vs 0,4% para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo.

### Insuficiencia hepática

Debido a los efectos desconocidos de la mayor exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda ezetimibe en estos pacientes.

### Interacciones medicamentosas

**Colestiramina:** La administración concomitante de colestiramina redujo los valores medios de AUC de ezetimibe total en aproximadamente 55%. La reducción incrementada del LDL-C debido al agregado de ezetimibe a colestiramina puede ser reducida por esta interacción.

**Fibratos:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimibe administrado con fibratos. La coadministración de ezetimibe con fibratos no es recomendada hasta que se estudie el uso en pacientes.

**Fenofibrato:** La administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones de ezetimibe total en aproximadamente 1,5 veces.

**Gemfibrozil:** La administración concomitante de gemfibrozil aumentó las concentraciones de ezetimibe total en aproximadamente 1,7 veces.

**Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina o fluvastatina.

**Ciclosporina:** El nivel de ezetimibe total aumentó 12 veces en un paciente de trasplante renal que recibió múltiples medicaciones, incluida ciclosporina. Los pacientes que tomen ezetimibe y ciclosporina juntos deben ser monitoreados cuidadosamente.

### Embarazo

#### Categoría de embarazo: C

No hay estudios adecuados y bien controlados de ezetimibe en mujeres embarazadas. *Trilipid*® deberá usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo del feto.

Todos los inhibidores de HMG-CoA reductasa están contraindicados en mujeres embarazadas y lactadoras. Cuando ezetimibe se administra con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una mujer con potencial de embarazo, referirse a la categoría de embarazo e indicaciones del envase del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

#### Trabajo de parto y alumbramiento

Se desconocen los efectos de ezetimibe en el trabajo de parto y en el alumbramiento en mujeres embarazadas.

### Lactancia

No se sabe si ezetimibe se excreta en la leche humana; por eso, *Trilipid*® no deberá usarse en madres lactadoras a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial al niño.

### Uso pediátrico

La farmacocinética de ezetimibe en adolescentes (10 a 18 años) ha sido similar a la de los adultos. La experiencia de tratamiento con ezetimibe en la población pediátrica se limita a 4 pacientes (9 a 17 años) en el estudio de sitosterolemia y 5 pacientes (11 a 17 años) en el estudio HoFH. No se recomienda el tratamiento con *Trilipid*® en niños ( $< 10$  años).

### Uso geriátrico

De los pacientes que recibieron ezetimibe en estudios clínicos, 948 tenían 65 años y más (esto incluyó 206 que tenían 75 años y más). La eficacia y seguridad de ezetimibe fueron similares entre estos pacientes y sujetos más jóvenes. No se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

### Interacciones de drogas

Ezetimibe no tuvo efecto significativo sobre una serie de drogas de prueba (cafeína, dextrometorfano, folbularmida, y midazolam IV) que se sabe son metabolizadas por el citocromo P450 (1A2, 2D6, 2C8/9 y 3A4, respectivamente). Esto indica que ezetimibe no es inhibidor ni inductor de estas isoenzimas del citocromo P450, y es improbable que ezetimibe afecte el metabolismo de drogas que son metabolizadas por estos enzimas.

**Warfarina:** La administración concomitante de ezetimibe (10 mg) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarin y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos.

**Digoxina:** La administración concomitante de ezetimibe (10 mg) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de digoxin y sobre los parámetros ECG (FC, PR, QT e intervalos QTc) en un estudio de 12 hombres adultos sanos.

**Gemfibrozil:** En un estudio de 12 hombres adultos sanos, la administración concomitante de gemfibrozil (600 mg dos veces por día) aumentó significativamente la biodisponibilidad oral de ezetimibe total por un factor de 1,7. Ezetimibe (10 mg/diarios) no afectó significativamente la biodisponibilidad de gemfibrozil.

**Anticonceptivos orales:** La administración concomitante de ezetimibe con anticonceptivos orales no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de etinil estradiol o levonorgestrel en un estudio de 18 mujeres adultas sanas.

**Cimetidina:** Dosis múltiples de cimetidina (400 mg dos veces por día) no tuvieron efecto significativo sobre la biodisponibilidad de ezetimibe y ezetimibe total en un estudio de 12 adultos sanos.

**Antiácidos:** En un estudio de 12 hombres adultos sanos, la administración de una dosis única de antiácido no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral de ezetimibe total, ezetimibe-glucuronido o ezetimibe basado en valores de AUC. El valor  $C_{max}$  de ezetimibe total se redujo en un 30%.

**Glipizide:** En un estudio de 12 hombres adultos sanos, los niveles de ezetimibe (10 mg/diarios) en el estado de equilibrio no tuvieron efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de glipizide. Una dosis única de glipizide (10 mg) no tuvo efecto significativo sobre la exposición a ezetimibe total o ezetimibe.

**Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** En estudios de sujetos adultos hipercolesterolémicos sanos (LDL-C  $> 130$  mg/dl), la administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez por día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin o fluvastatin. No se demostró efecto significativo sobre la biodisponibilidad de ezetimibe total y ezetimibe ni con lovastatin (20 mg una vez por día), ni con pravastatin (20 mg una vez por día), ni con atorvastatin (10 mg una vez por día), ni con fluvastatin (20 mg una vez por día).

**Fenofibrato:** En un estudio de 32 adultos hipercolesterolémicos sanos (LDL-C  $> 130$  mg/dl), la administración concomitante de fenofibrato (200 mg una vez por día) aumentó los valores medios de  $C_{max}$  y AUC de ezetimibe total en aproximadamente 64% y 48%, respectivamente. La farmacocinética de fenofibrato no fue afectada significativamente por ezetimibe (10 mg una vez por día).

**Colestiramina:** En un estudio de cuarenta sujetos adultos hipercolesterolémicos sanos (LDL-C  $> 130$  mg/dl), la administración concomitante de colestiramina (4 g dos veces por día) redujo los valores medios de AUC de ezetimibe total y ezetimibe en aproximadamente 55% y 80%, respectivamente.

## Reacciones Adversas:

Se ha evaluado la seguridad de ezetimibe en más de 4700 pacientes en pruebas clínicas. Estudios clínicos de ezetimibe (administrado solo o con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa) demostraron que ezetimibe fue generalmente bien tolerado. La incidencia general de eventos adversos reportada con ezetimibe fue similar a la reportada con placebo, y el porcentaje de discontinuación debido a eventos adversos también fue similar para ezetimibe y placebo.

### Monoterapia

Las experiencias adversas reportadas en  $> 2\%$  de los pacientes tratados con ezetimibe y con una incidencia superior a la de placebo en estudios de ezetimibe controlados con placebo, independientemente de la evaluación de causalidad, fueron: fatiga, dolor abdominal, diarrea, infección viral, faringitis, sinusitis, artralgia, dolor de espalda y tos.

La frecuencia de eventos adversos menos comunes fue comparable entre ezetimibe y placebo.

### Combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa

Ezetimibe ha sido evaluado en cuanto a seguridad en estudios de combinación en más de 2000 pacientes.

En general, las experiencias adversas fueron similares entre ezetimibe administrado con inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inhibidores de la HMG-CoA reductasa solos. Sin embargo, la frecuencia de aumento de las transaminasas fue levemente mayor en pacientes que recibieron ezetimibe administrado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa que en pacientes tratados con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo.

Las experiencias clínicas adversas reportadas en  $> 2\%$  de los pacientes y con una incidencia mayor que en placebo, independientemente de la causalidad, en estudios de combinación de ezetimibe con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fueron: dolor en el pecho, vértigo, fatiga, dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, faringitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y dolor de espalda.

### Sobredosificación:

No se han reportado casos de sobredosis con ezetimibe. La administración de ezetimibe, 50 mg/día a 15 sujetos durante 14 días fue en general bien tolerada. En el evento de una sobredosis, deberán emplearse medidas sintomáticas y de apoyo. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel.: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital Dr. Alejandro Posadas - Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel.: (0221) 451-5555.

### Presentación:

Envases con 10 y 30 comprimidos.

### Conservación:

Conservar en el envase original en lugar fresco y seco, protegido de la luz. No exponer a temperaturas mayores de 30 °C.

Mantener éste y todos los medicamentos alejados del alcance de los niños.

Esp. Med. autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.341

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353 - Buenos Aires.

Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum - Farmacéutico.

Elaborado en Humahuaca 4065 - Buenos Aires.

35988-00

1-dil-g

Última revisión: marzo / 2004