



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

DISPOSICIÓN N° **0442**

BUENOS AIRES, 22 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020822-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LC 2224 / ROSIGLITAZONA MALEATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSIGLITAZONA MALEATO 2,649 mg (equivalente a Rosiglitazona 2 mg) - ROSIGLITAZONA MALEATO 5,299 mg (equivalente a Rosiglitazona 4 mg) - ROSIGLITAZONA MALEATO 10,598 mg (equivalente a Rosiglitazona 8 mg), aprobada por Certificado N° 49.400.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de

9



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

DISPOSICIÓN N° 0442

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 67 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

J
ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LC 2224 / ROSIGLITAZONA MALEATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSIGLITAZONA MALEATO 2,649 mg (equivalente a Rosiglitazona 2 mg) – ROSIGLITAZONA MALEATO 5,299 mg (equivalente a Rosiglitazona 4 mg) – ROSIGLITAZONA MALEATO 10,598 mg (equivalente a Rosiglitazona 8 mg), aprobada por Certificado N° 49.400 y Disposición N° 145/01, propiedad de la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 16 a 24 y 49 a 66.

9

5



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

DISPOSICIÓN N° **0442**


ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 145/01 los prospectos autorizados por las fojas 16 a 24, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.400 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020822-12-1

DISPOSICIÓN N° **0442**


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

js





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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0.4.4**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.400 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LC 2224 / ROSIGLITAZONA MALEATO,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
ROSIGLITAZONA MALEATO 2,649 mg (equivalente a Rosiglitazona 2 mg)
- ROSIGLITAZONA MALEATO 5,299 mg (equivalente a Rosiglitazona 4 mg) - ROSIGLITAZONA MALEATO 10,598 mg (equivalente a Rosiglitazona 8 mg).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 145/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003121-00-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4581/11.-	Prospectos de fs. 16 a 24 y 49 a 66, corresponde desglosar de fs. 16 a 24.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., Titular del Certificado de
Autorización N° 49.400 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... 22 ENE 2013del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-020822-12-1

DISPOSICIÓN N° 0 4 4 2

js

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

0442



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

LC 2224

Comprimidos x 2 mg: **ROSIGLITAZONA MALEATO 2,649 mg (equivalente a Rosiglitazona 2 mg)**

Comprimidos x 4 mg: **ROSIGLITAZONA MALEATO 5,299 mg (equivalente a Rosiglitazona 4 mg)**

Comprimidos x 8 mg: **ROSIGLITAZONA MALEATO 10,598 mg (equivalente a Rosiglitazona 8 mg)**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula:

Comprimidos recubiertos x 2 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosiglitazona maleato 2,649 mg
(equivalente a Rosiglitazona 2 mg)

Excipientes:

Celulosa microcristalina 22,500 mg
Lactosa 117,351 mg
Estearato de magnesio 3,000 mg
Talco 5,300 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,000 mg
Polietilenglicol 6000 0,800 mg
Bióxido de titanio 2,000 mg
Propilenglicol 0,200 mg
Oxido de hierro rojo 0,040 mg

Comprimidos recubiertos x 4 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosiglitazona 5,299 mg



cerbar insuficiencia cardíaca congestiva e isquemia de miocardio en algunos pacientes (ver precauciones y advertencias). Después de iniciar un tratamiento con rosiglitazona, o después de aumentar la dosis, se debe observar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y/o edema). Si se desarrollaran estos signos y síntomas, la insuficiencia cardíaca debe ser tratada de acuerdo a los criterios habituales; además, debe ser considerada la discontinuación o disminución de la dosis de rosiglitazona.

- Rosiglitazona no está recomendada en los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Está contraindicado el inicio de rosiglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida clase III o IV de la NYHA (ver contraindicaciones y precauciones y advertencias).

- En un meta-análisis de 42 estudios clínicos (duración media de 6 meses; pacientes totales 14.237), la mayoría que comparan rosiglitazona con placebo evidenciaron que rosiglitazona está asociada con un incremento del riesgo de eventos isquémicos miocárdicos tales como angina o infarto de miocardio. Otros 3 estudios (duración media de 41 meses; pacientes totales 14.067) que comparan estudios de rosiglitazona con otros agentes antidiabéticos orales o placebo, no han confirmado o excluido este riesgo. En su conjunto los datos disponibles de riesgo de isquemia miocárdica no son concluyentes.

Acción Terapéutica: Agente hipoglucemiante oral.

Indicaciones: está indicada en pacientes con diabetes tipo II, en quienes no se logran alcanzar niveles adecuados de glucemia con tratamientos específicos de primera línea, y en los cuales está contraindicada la pioglitazona o son intolerantes a ella.

Acción Farmacológica: Rosiglitazona es un agente antidiabético miembro de la clase tiazolidinediona que mejora el control de la glucemia a través del aumento de la sensibilidad a la insulina. Rosiglitazona es un agonista potente y selectivo del receptor gamma activador la proliferación de peroxisomas (PPAR γ). En los seres humanos, los receptores PPAR se encuentran en tejidos blanco claves para la acción

0442

La reducción de la hiperglucemia se asoció a aumento de peso. En los estudios se observaron aumentos de 1.2 kg (con la dosis de 4 mg/día) y de 3,5 kg (con la dosis de 8 mg/día) cuando se administró como monoterapia y 0,7 kg (con 4 mg/día) y 2,3 kg (con 8 mg/día) cuando se administró combinada con metformina.

La Rosiglitazona como monoterapia se asoció a aumento del colesterol total, LDL y HDL y con descensos de los ácidos grasos libres. Los aumentos en los niveles de LDL se produjeron durante los primeros dos meses de tratamiento y luego permanecieron elevados durante la duración de los estudios. En contraste el nivel de HDL continuó aumentado con el tiempo. Como resultado el índice LDL/HDL aumentó durante los dos primeros meses para luego descender con el tiempo. El patrón de cambio de LDL y HDL observados con monoterapia con Rosiglitazona fueron similares a los patrones de cambio en el tratamiento combinado con metformina.

Los cambios en los triglicéridos con Rosiglitazona fueron variables y en general no fueron estadísticamente diferentes a placebo o a glibenclamida.

Farmacocinética: La concentración plasmática máxima C_{max} y el área bajo la curva (AUC) aumenta en forma proporcional a la dosis en el rango terapéutico. La vida media de eliminación de 3 a 4 horas es independiente de la dosis.

La biodisponibilidad de la Rosiglitazona es 99%. Las concentraciones pico en el plasma se observan 1 hora después de la administración de la dosis. Los alimentos no producen cambios en el área bajo la curva, pero disminuye en un 28% la C_{max} y un retardo de 1,75 hs el T_{max} . Estos cambios parecen no tener importancia clínica y por lo tanto Rosiglitazona puede administrarse con o sin alimentos.

El volumen de distribución oral medio es de aproximadamente 17,6 l y la ligadura plasmática, especialmente a la albúmina es de aproximadamente 99,8%.

Rosiglitazona se metaboliza intensamente y no se detecta droga sin cambios en la orina. La principal vía de metabolismo es a través de N-demetilación e hidroxilación, seguido por conjugación con sulfato y glucurónido. Todos los metabolitos circulantes poseen menor actividad que la droga madre y por lo tanto no se cree que contribuyan a la actividad sensibilizante a la insulina de la droga.

Datos obtenidos in vitro demuestran que Rosiglitazona se metaboliza en forma predominante a través del citocromo P450 y su enzima 2C8 con CIP2C9 que con-



0442

El tiempo medio de eliminación fue 2 hs mayor en los pacientes con enfermedad hepática al compararse con individuos sanos.

El tratamiento con Rosiglitazona no debe iniciarse en los pacientes que exhiban evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumentos en los niveles de las transaminasas séricas ($ALT > 2,5$ por encima del límite superior normal).

Insuficiencia renal: No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Rosiglitazona en pacientes con insuficiencia renal leve a severa o en pacientes en hemodiálisis si se compara con sujetos con función renal normal. No se requieren, por lo tanto, ajustes en la dosis en estos casos. Dado que la metformina está contraindicada en estos pacientes la administración simultánea de metformina y rosiglitazona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal.

Raza: La raza no tiene influencia en la farmacocinética de Rosiglitazona.

Posología y Modo de administración: El manejo del tratamiento hipoglucemiante debe individualizarse.

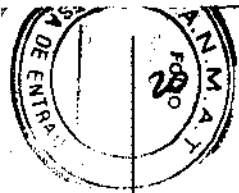
Monoterapia: La dosis inicial de LC 2224 es de 4 mg administrada como dosis única o en dosis divididas 2 veces por día. Para los pacientes con una respuesta inadecuada determinada a través de glucemia plasmática de ayuno después de 12 semanas de tratamiento, la dosis debe aumentarse a 8 mg en única toma o divididas en dos tomas diarias. En los estudios clínicos el régimen compuesto por dos tomas diarias de 4 mg demostró las mayores reducciones de la glucemia plasmática en ayuno y de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Tratamiento combinado con metformina: La dosis inicial de LC 2224 combinado con metformina es 4 mg en una toma o dividida en dos dosis diarias. La dosis de LC puede aumentarse a 8 mg/día después de 12 semanas de tratamiento si la reducción de la glucemia plasmática en ayuna es insuficiente. LC 2224 puede administrarse en una única dosis matinal en dosis divididas administradas por la mañana y por la tarde.

LC 2224 puede administrarse junto o separado de los alimentos.

No se requieren ajustes de la dosis en los ancianos.

No se requieren ajustes en la dosis cuando LC 2224 se usa como monoterapia en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la metformina está contraindicada en



7342

binada con metformina.

Los cambios se produjeron durante las primeras 4 a 8 semanas de tratamiento y posteriormente permanecieron constantes. El recuento de leucocitos también disminuyó ligeramente en pacientes medicados con Rosiglitazona. Los cambios observados pueden estar relacionados con aumentos del volumen plasmático inducidos por el tratamiento con Rosiglitazona y no han sido asociados con efectos hematológicos significativos.

- *Edema*: I.C 2224 debe usarse con precaución en pacientes con edema. En estudios clínicos con voluntarios sanos que recibieron 8 mg de Rosiglitazona una vez por día durante 8 semanas, se produjeron aumentos estadísticamente significativos en el volumen plasmático medio (1,8 ml/kg) comparado con placebo.

En estudios clínicos controlados los pacientes con diabetes tipo 2 se informó sobre la aparición de edema leve a moderado en los tratados con Rosiglitazona.

- *Insuficiencia cardíaca* e isquemia miocárdica: las tiazolidinedionas, incluyendo la rosiglitazona, causan o exacerban insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes. Tras iniciar el tratamiento o tras aumentar la dosis los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente buscando signos y síntomas de falla cardíaca (aumento de peso rápido y exagerado, disnea y/o edemas). Si estos signos y síntomas aparecen, la falla cardíaca debe ser tratada según el uso corriente. La suspensión o reducción de la dosis de rosiglitazona debe ser considerada en estos casos.

No se recomienda el uso de rosiglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Se contraindica la iniciación del tratamiento con rosiglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III ó IV) establecida.

Un metaanálisis de 42 estudios clínicos (duración media 6 meses; 14.237 pacientes totales), la mayoría de los cuales compararon rosiglitazona con placebo, demostró que la droga se asocia con un riesgo aumentado de



0442

basales de las transaminasas $ALT > 2,5$ del límite superior normal. En los pacientes con hepatograma normal que hayan comenzado el tratamiento con LC 2224 se recomienda un monitoreo de las enzimas hepáticas cada 2 meses durante los primeros 12 meses y posteriormente en forma periódica. Los pacientes que presenten elevaciones leves de las enzimas hepáticas en forma basal o durante el tratamiento con LC 2224 deben ser evaluados para determinar la causa de estas alteraciones. El comienzo o la continuación del tratamiento con LC 2224 en pacientes con elevaciones leves de las enzimas hepáticas debe realizarse con precaución y deben someterse a un estrecho seguimiento clínico que incluye un monitoreo más frecuente del nivel de las transaminasas para detectar normalización o aumentos en dichos niveles. Si en cualquier momento los niveles de ALT aumentan a valores superiores a tres veces el límite normal en pacientes tratados con LC 2224, las enzimas hepáticas deben medirse nuevamente tan rápido como sea posible. Si los niveles persisten elevados el tratamiento con LC 2224 debe suspenderse. No existen datos que avalen la seguridad de Rosiglitazona en pacientes con alteraciones hepáticas, insuficiencia hepática o ictericia desarrollada durante el tratamiento con troglitazona. Rosiglitazona no debe usarse en pacientes que hayan desarrollado ictericia mientras se encontraban bajo tratamiento con troglitazona. Para pacientes con función hepática normal bajo tratamiento con Rosiglitazona se recomienda una semana sin tratamiento si se desea comenzar la administración de Rosiglitazona. Cualquier paciente que desarrolle síntomas sugestivos de insuficiencia hepática como náusea, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y coluria debe solicitarse de inmediato un hepatograma. La decisión de continuar el tratamiento depende del juicio clínico y de la evaluación de los resultados de laboratorio. Si se observa ictericia, el tratamiento debe suspenderse.

Advertencias

0442



Isquemia de miocardio: estos estudios han sido conducidos para evaluar la eficacia en el descenso de glucosa en la diabetes tipo 2 y prospectivamente se planeó la adjudicación de eventos cardiovasculares . Algunos ensayos fueron controlados con placebo y otros con drogas antidiabéticas orales. Los estudios controlados con placebo incluyeron ensayos de monoterapia y ensayos add-on (rosiglitazona o placebo sumados a sulfonilureas, metformina o insulina). Los estudios con control activo incluyeron ensayos de monoterapia y ensayos add-on (rosiglitazona más sulfonilurea o rosiglitazona más metformina vs sulfonilurea más metformina). Se incluyeron un total de 14.237 pacientes , con 4.143 pacientes-año de exposición a rosiglitazona y 2.675 pacientes-año de exposición al comparador. Los eventos isquémicos miocárdicos evaluados incluyeron angina de pecho, angina inestable, angina de pecho agravada, paro cardíaco, dolor de pecho, oclusión coronaria, disnea, infarto de miocardio, trombosis coronaria, isquemia miocárdica y enfermedad coronaria. En este análisis se observó un riesgo aumentado de isquemia de miocardio con rosiglitazona vs. los comparadores (2% rosiglitazona vs. 1,5% comparadores). En los pacientes tratados con rosiglitazona se observó un aumento del riesgo de eventos isquémicos miocárdicos en los estudios controlados con placebo pero no en los estudios controlados con activos.

Se observó un mayor incremento del riesgo de isquemia miocárdica en los estudios donde rosiglitazona se agregó a la insulina (2,8% para rosiglitazona más insulina vs. 1,4% para placebo más insulina). Este riesgo aumentado refleja una diferencia de 3 eventos por 100 pacientes-año entre los grupos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: Rosiglitazona no fue carcinogénica en estudios realizados con ratones. Se registró un aumento de la incidencia de hiperplasia adiposa en ratones que recibían dosis mayores a 1,5 mg/kg/día (aproximadamente el doble de la dosis recomendada para humanos). En las ratas se apreció un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos de tejido adiposo (lipomas) a dosis mayores de 0,3 mg/kg/día (aproximadamente el doble de la máxima dosis recomendada para humanos). Estos cambios proliferativos en ambas especies se consideraron secundarios a la sobreestimulación farmacológica persistente del tejido adiposo.

0742

Metformina: la administración simultánea de Rosiglitazona (2 mg dos veces por día) y metformina (500 mg dos veces por día) en voluntarios sanos durante 4 días no produjo efectos sobre la farmacocinética de la metformina ni de Rosiglitazona.

Acarbosa: la administración simultánea de acarbosa (100 mg tres veces por día) durante 7 días en voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de una dosis única de Rosiglitazona.

Digoxina: dosis orales repetidas de Rosiglitazona (8 mg una vez al día) durante 14 días no alteró la farmacocinética de la digoxina (0,375 mg una vez al día) en voluntarios sanos.

Warfarina: dosis repetidas de Rosiglitazona no tuvieron efectos relevantes sobre la farmacocinética de la warfarina.

Etanol: la administración de una moderada cantidad de alcohol no aumentó el riesgo de hipoglucemia aguda en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con Rosiglitazona.

Ranitidina: la ranitidina (150 mg dos veces por día durante 4 días) no produce alteraciones de la farmacocinética de Rosiglitazona en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de Rosiglitazona no se altera en aquellas circunstancias en que se producen aumentos del pH gastrointestinal.

Reacciones adversas: Aproximadamente 4.600 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados con Rosiglitazona en estudios clínicos; 3.300 pacientes durante 6 meses o más y 2.000 durante 12 meses ó más, la incidencia y las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos con Rosiglitazona como monoterapia se muestran en la siguiente tabla.

	Rosiglitazona N = 2526	Placebo N = 601	Metformina N = 225	Sulfonilureas* N = 626
Efectos Adversos	%	%	%	%
Infección respiratoria alta	9,9	8,7	8,9	7,3
Injuria	7,6	4,3	7,6	6,1
Cefalea	5,9	5,0	8,9	5,4
Dolor lumbar	4,0	3,8	4,0	5,0
Hiperglucemia	3,9	5,7	4,4	8,1
Fatiga	3,6	5,0	4,0	1,9
Sinusitis	3,2	4,5	5,3	3,0
Diarrea	2,3	3,3	15,6	3,0
Hipoglucemia	0,6	0,2	1,3	5,9

* Incluye pacientes medicados con glibenclámda (N=514), gliclazida (N=91) o glipizida (N=21).



0442

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: Envases conteniendo 10, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión:/../..

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 49.400

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

0442



OBJETO : PRESENTAR DECLARACIÓN JURADA.-----

Buenos Aires, Octubre 30, 2012.-

Señor Interventor
de la ANMAT
Dr. Carlos A. Chiale
S / D

REFERENCIA: Certificado N° 49.400 - Producto: LC 2224 - Comprimidos Recubiertos - (Droga: Rosiglitazona maleato 2, 4 y 8 mg).-----

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. con laboratorios habilitados para la preparación de Especialidades Medicinales y Productos Biológicos y Farmacéuticos, en esta Ciudad, calle Boyacá 237/41 (1406) Capital Federal, que funciona bajo la Dirección Técnica del Farmacéutico Luis María Radici (Disposición N° 3.927/07) y la Co-Dirección Técnica del Farmacéutico Ricardo Felipe Costanzo (Disposición N° 0343/07), se dirigen respetuosamente al Señor Interventor de la A.N.M.A.T. con el objeto de informar con carácter de **Declaración Jurada** que el resto del texto de los **Rótulos y Prospectos** del producto de referencia, se mantienen idénticos a los actualmente autorizados, salvo en lo referente a las modificaciones propuestas en el ítem: **Advertencias**.-----

Sin otro particular, saludamos al Señor Interventor de la ANMAT con el más alto respeto y la consideración más distinguida.-----

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ARIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.031