



"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 N° 6097

BUENOS AIRES, 08 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007089-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada GLIXIMINA / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo ROSIGLITAZONA en concentraciones de 4 mg y 8 mg, aprobada por Certificado N° 51.943.

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 Especialidad



DISPOSICIÓN N° 6097

"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.*

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 76 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:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLIXIMINA / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo ROSIGLITAZONA en concentraciones de 4 mg y 8 mg, aprobada por Certificado N° 51.943 y Disposición N° 0172/05, propiedad de la firma DENVER FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 6 a 17, 22 a 33, 38 a 49 (prospectos), 2 a 5, 18 a 21 y 34 a 37 (rótulos).



DISPOSICIÓN N° **6097**

"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.*

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0172/05 los prospectos autorizados por las fojas 6 a 17 y los rótulos autorizados por las fojas 2 a 5, 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° 51.943 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007089-11-8

DISPOSICIÓN N° **6097**

nc

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



"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.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6097**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.943 y de acuerdo a lo solicitado por la firma DENVER FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GLIXIMINA / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo ROSIGLITAZONA en concentraciones de 4 mg y 8 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0172/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010870-03-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 0218/08.-	Prospectos de fs. 6 a 17, 22 a 33, 38 a 49, corresponde desglosar de fs. 6 a 17.-
Rótulos	Disposición N° 0172/05.-	Rótulos de fs. 2 a 5, 18 a 21 y 34 a 37, corresponde desglosar de fs. 2 a 5.-

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



"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.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma DENVER FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.943 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ~~8~~ 8.SEP.2011 del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-007089-11-8

DISPOSICIÓN N° **6097**

nc

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

6097



Rótulos y Etiquetas

**GLIXIMINA®
ROSIGLITAZONA 4 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo Receta archivada

Presentación: envase con 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

-Cada comprimido recubierto de GLIXIMINA® 4 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona (equivalente a 4 mg de Rosiglitazona)	5,30 mg
Almidón Glicolato Sódico	7,45 mg
Acido silícico coloidal	0,50 mg
Celulosa Microcristalina	41,75 mg
Lactosa Spray	104,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
<i>Recubrimiento:</i>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,50 mg
Celulosa Microcristalina	2,85 mg
Dióxido de titanio	0,47 mg
Polietilenglicol 6000	0,18 mg
Oxido de Hierro Rojo	0,018 mg
Oxido de Hierro Amarillo	0,027 mg

Indicaciones y Usos: Ver Prospecto Interno.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar entre 10°C y 30°C.

“Mantener fuera del alcance de los niños”.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.943

Lote N°:

Vencimiento: 24 meses.

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285
(1605) Munro. Bs As.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

Nota: El mismo texto acompañará las presentaciones con 15, 20, 30 y 40 comprimidos recubiertos.


DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Apoderado


DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Rótulos y Etiquetas

6097



**GLIXIMINA®
ROSIGLITAZONA 4 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo Receta archivada

.Presentación: envase con 100 comprimidos recubiertos.

.Fórmula:

-Cada comprimido recubierto de GLIXIMINA® 4 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona	5,30 mg
(equivalente a 4 mg de Rosiglitazona)	
Almidón Glicolato Sódico	7,45 mg
Acido silícico coloidal	0,50 mg
Celulosa Microcristalina	41,75 mg
Lactosa Spray	104,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
<i>Recubrimiento:</i>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,50 mg
Celulosa Microcristalina	2,85 mg
Dióxido de titanio	0,47 mg
Poliethylenglicol 6000	0,18 mg
Oxido de Hierro Rojo	0,018 mg
Oxido de Hierro Amarillo	0,027 mg

.Indicaciones y Usos: Ver Prospecto Interno.

.Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar entre 10°C y 30°C.

“Mantener fuera del alcance de los niños”.

“PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE”.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.943

Lote N°:

Vencimiento: 24 meses

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285

(1605) Munro. Bs As.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

Nota: El mismo texto acompañará las presentaciones con 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

DENVER FARMA S.A.

Dr. Esteban Rossi

Apoderado

DENVER FARMA S.A.

Dra. Mabel Rossi

Co-Director Técnico



Rótulos y Etiquetas

**GLIXIMINA®
ROSIGLITAZONA 8 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo Receta archivada

.Presentación: envase con 10 comprimidos recubiertos.

.Fórmula:

-Cada comprimido recubierto de GLIXIMINA® 8 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona (equivalente a 8 mg de Rosiglitazona)	10,60 mg
Almidón Glicolato Sódico	7,45 mg
Acido silícico coloidal	0,50 mg
Celulosa Microcristalina	40,45 mg
Lactosa Spray	100,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
<i>Recubrimiento:</i>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,50 mg
Celulosa Microcristalina	2,85 mg
Dióxido de titanio	0,47 mg
Polietilenglicol 6000	0,18 mg
Oxido de Hierro Rojo	0,018 mg

.Indicaciones y Usos: Ver Prospecto Interno.

.Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar entre 10°C y 30°C.

“Mantener fuera del alcance de los niños”.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.943

Lote N°:

Vencimiento: 24 meses

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285

(1605) Munro. Bs As.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

Nota: El mismo texto acompañará las presentaciones con 15, 20, 30 y 40 comprimidos recubiertos.

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Apoderado

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

6097



Rótulos y Etiquetas

**GLIXIMINA®
ROSIGLITAZONA 8 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo Receta archivada

.Presentación: envase con 100 comprimidos recubiertos.

.Fórmula:

-Cada comprimido recubierto de GLIXIMINA® 8 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona (equivalente a 8 mg de Rosiglitazona)	10,60 mg
Almidón Glicolato Sódico	7,45 mg
Acido silícico coloidal	0,50 mg
Celulosa Microcristalina	40,45 mg
Lactosa Spray	100,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
<i>Recubrimiento:</i>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,50 mg
Celulosa Microcristalina	2,85 mg
Dióxido de titanio	0,47 mg
Polietilenglicol 6000	0,18 mg
Oxido de Hierro Rojo	0,018 mg

.Indicaciones y Usos: Ver Prospecto Interno.

.Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar entre 10°C y 30°C.

“Mantener fuera del alcance de los niños”.

“PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE”.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.943.

Lote N°:

Vencimiento: 24 meses.

DENVER FARMA S. A.
Natalio Querido 2285
(1605) Munro. Bs As.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

Nota: El mismo texto acompañará las presentaciones con 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Apoderado

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Co-Director Técnico

6097

**Prospecto Interno**

**GLIXIMINA®
ROSIGLITAZONA 4 mg y 8 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo Receta archivada

FÓRMULA:

-Cada comprimido recubierto de GLIXIMINA® 4 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona (equivalente a 4 mg de Rosiglitazona)	5,30 mg
Almidón Glicolato Sódico	7,45 mg
Acido silícico coloidal	0,50 mg
Celulosa Microcristalina	41,75 mg
Lactosa Spray	104,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
<i>Recubrimiento:</i>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,50 mg
Celulosa Microcristalina	2,85 mg
Dióxido de titanio	0,47 mg
Polietilenglicol 6000	0,18 mg
Oxido de Hierro Rojo	0,018 mg
Oxido de Hierro Amarillo	0,027 mg

-Cada comprimido recubierto de GLIXIMINA® 8 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona (equivalente a 8 mg de Rosiglitazona)	10,60 mg
Almidón Glicolato Sódico	7,45 mg
Acido silícico coloidal	0,50 mg
Celulosa Microcristalina	40,45 mg
Lactosa Spray	100,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
<i>Recubrimiento:</i>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,50 mg
Celulosa Microcristalina	2,85 mg
Dióxido de titanio	0,47 mg
Polietilenglicol 6000	0,18 mg
Oxido de Hierro Rojo	0,018 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antidiabético oral cuya acción principal es aumentar la sensibilidad a la insulina.

Se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (también conocida como diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) o diabetes del adulto). Rosiglitazona mejora el control de la glucemia al mismo tiempo que reduce los niveles circulantes de insulina.

Estudios farmacológicos realizados en modelos animales indican que la Rosiglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo y en el tejido adiposo

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Apoderado

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

e inhibe la gluconeogénesis hepática. El maleato de Rosiglitazona no está relacionado ni química ni funcionalmente con las sulfonilureas, las biguanidas o los inhibidores de la alfa-glucosidasa.

INDICACIONES:

Está indicada GLIXIMINA 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 esta contraindicada la pioglitazona

También se indica el uso de GLIXIMINA® en combinación con metformina cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento único con Rosiglitazona o la dieta, el ejercicio y la metformina como único tratamiento no logran controlar adecuadamente la glucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En aquellos pacientes que no fueron adecuadamente controlados con una dosis máxima de metformina, no debe reemplazarse GLIXIMINA® por metformina sino asociarla a ella.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 debe incluir el control de la dieta. Es fundamental la restricción en el consumo de calorías, la pérdida de peso y el ejercicio para obtener un adecuado tratamiento del paciente diabético, porque estas medidas ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina. Esto resulta importante, no sólo en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también para mantener la eficacia del tratamiento con Rosiglitazona.

Antes de iniciar el tratamiento con Rosiglitazona se deben investigar y tratar las causas secundarias que conllevan a un control insuficiente de la glucemia por ejemplo, infecciones.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

-Acción Farmacológica:

La Rosiglitazona, pertenece a la clase de agentes antidiabéticos de las tiazolidindionas, mejora el control glucémico al aumentar la sensibilidad a la insulina. La Rosiglitazona es un agonista potente y altamente selectivo del receptor gama activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR γ). En humanos, los receptores PPAR se encuentran en los tejidos claves para la acción de la insulina, como son el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR γ regula la transcripción de los genes que responden a la insulina y que están involucrados en el control de producción, transporte y utilización de glucosa. Además, los genes que responden a PPAR γ también participan en la regulación del metabolismo de ácidos grasos.

La resistencia a la insulina es una particularidad común que caracteriza la patogénesis de la diabetes tipo 2. La actividad antidiabética de Rosiglitazona ha sido demostrada en modelos animales de diabetes tipo 2, donde la hiperglucemia y/o deficiencia en la tolerancia a la glucosa es una consecuencia de la resistencia a la insulina en los tejidos.

En modelos animales, se demostró que la actividad antidiabética de la Rosiglitazona está mediada por un aumento de la sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos muscular, adiposo y hepático. La expresión del transportador de glucosa GLUT-4, regulado por insulina, se incremento en el tejido adiposo. La Rosiglitazona no indujo hipoglucemia en modelos animales de diabetes tipo 2 y/o deficiencia en la tolerancia a la glucosa.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Apoderado

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



En estudios clínicos, el tratamiento con Rosiglitazona mejoró el control de la glucemia, según los resultados obtenidos en las mediciones de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas (GPA) y hemoglobina A1c (HbA1c), con una reducción concomitante de la insulina y el péptido C. También se redujeron la insulina y la glucosa postprandial. Esto resulta consistente con el mecanismo de acción de la Rosiglitazona como droga sensibilizadora a la insulina. La mejora en el control glucémico fue duradera y mantuvo su efecto durante por lo menos 52 semanas. La dosis diaria máxima recomendada es de 8 mg.

Los estudios con dosis variables sugirieron que no se obtienen más beneficios con una dosis diaria total de 12 mg.

Cuando se agregó Rosiglitazona al tratamiento con metformina se obtuvo una mayor reducción de la hiperglucemia en comparación con cualquiera de las dos drogas administradas solas. Estos resultados son compatibles con un efecto sinérgico del tratamiento combinado con Rosiglitazona y metformina sobre el control de la glucemia.

La reducción de la hiperglucemia estuvo asociada con aumento de peso. En ensayos clínicos de 26 semanas, el aumento de peso corporal en los pacientes tratados con Rosiglitazona fue de 1,2 Kg con 4 mg diarios a 3,5 Kg con 8 mg diarios, cuando se administró como monoterapia y de 0,7 kg con 4 mg diarios y 2,3 kg con 8 mg diarios, cuando se administró combinada con metformina. En estos estudios se observó una disminución de peso corporal promedio de aproximadamente 1 kg con placebo y con metformina administrada como único tratamiento.

En la semana 52 de un estudio controlado con glibenclamida, se observó un aumento de peso corporal promedio de 1,75 kg y 2,95 kg para los pacientes tratados con 4 mg y 8 mg diarios de Rosiglitazona respectivamente, versus 1,9 kg en los pacientes tratados con glibenclamida.

En todos los ensayos controlados de 26 semanas de duración, en el que se utilizó el rango de dosis recomendado, la monoterapia con Rosiglitazona estuvo asociada con aumentos en los niveles de colesterol total, LDL y HDL y a disminuciones en los ácidos grasos libres. Estos cambios fueron significativamente diferentes de los observados en los pacientes control tratados con placebo o glibenclamida.

Los aumentos de los niveles de LDL se observaron principalmente durante el primer o segundo mes de tratamiento con Rosiglitazona y los niveles de LDL permanecieron elevados por encima del nivel basal durante todos los ensayos. En contraste, los niveles de HDL continuaron aumentando durante el tiempo. En consecuencia, la proporción LDL/HDL presentó un nivel máximo después de 2 meses de tratamiento y luego pareció disminuir con el tiempo. Debido a la naturaleza temporal en los cambios de los lípidos, el estudio de 52 semanas controlado con glibenclamida es el más pertinente para evaluar los efectos a largo plazo sobre los lípidos. En el nivel basal, en la semana 26 y en la semana 52, la media de la relación LDL/HDL fue de 3,1; 3,2 y 3,0, respectivamente para el tratamiento con Rosiglitazona en dosis de 4 mg dos veces por día. Los valores correspondientes para glibenclamida fueron de 3,2; 3,1 y 2,9.

Las diferencias en el cambio del nivel basal entre Rosiglitazona y glibenclamida en la semana 52 fueron estadísticamente significativas.


DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Apoderado


DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

El patrón de cambios de LDL y HDL posteriores al tratamiento combinado con Rosiglitazona y metformina fueron en general similares a los observados con Rosiglitazona como monoterapia.

Los cambios en los triglicéridos durante el tratamiento con Rosiglitazona fueron variables y generalmente no fueron estadísticamente diferentes de los controles con placebo o con glibenclamida.

Debido a que la Rosiglitazona no estimula la secreción de insulina, no se espera que ocurra hipoglucemia cuando es administrada como monoterapia o en combinación con metformina.

-Farmacocinética:

La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (AUC) de Rosiglitazona aumentan de manera proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La vida media de eliminación es de 3 a 4 horas y es independiente de la dosis.

-Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de la Rosiglitazona es del 99%. La $C_{m\acute{a}x}$ se observa 1 hora ($T_{m\acute{a}x}$) después de una dosis. La administración de Rosiglitazona con alimentos no dio por resultado cambios en el área bajo la curva (AUC) pero hubo una disminución en $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente un 28% y un retardo en $T_{m\acute{a}x}$ (1,75 horas). Es probable que estos cambios no sean clínicamente significativos y por lo tanto, puede administrarse con o sin alimentos.

-Distribución:

La Rosiglitazona está ligada en aproximadamente 99,8% a las proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina.

-Metabolismo:

La Rosiglitazona se metaboliza completamente, y no es excretada por la orina sin modificaciones. Las principales vías de metabolización son la N-desmetilación y la hidroxilación, seguida por la conjugación con sulfato y ácido glucurónico. Todos los metabolitos en circulación son considerablemente menos potentes que el compuesto original y, por lo tanto, no se espera que éstos contribuyan con la acción sensibilizante a la insulina de la Rosiglitazona.

Los datos *in vivo* demuestran que la Rosiglitazona es metabolizada fundamentalmente por la isoenzima 2C8 del citocromo P₄₅₀ (CYP), siendo CYP2C9 una vía menos importante.

-Excreción:

Después de la administración oral o intravenosa de maleato de [¹⁴C]Rosiglitazona, aproximadamente un 64% y un 23% de la dosis se eliminó en la orina y en las heces, respectivamente. La vida media en plasma del material marcado con ¹⁴C varió de 103 a 158 horas.

-Farmacocinética en Pacientes con Diabetes Tipo 2:

Los datos disponibles muestran que la farmacocinética de la Rosiglitazona no es afectada por la edad, la raza, el tabaquismo o el consumo de alcohol. Tanto la depuración como el volumen de distribución oral en estado estacionario se incrementaron con el aumento del peso corporal. Los valores de CL/F y V_{ss}/F variaron en más de 1,7 veces y más de 2,3 veces, respectivamente. Además, se demostró que el sexo y el peso influyen en la depuración de la Rosiglitazona, siendo más baja (aproximadamente un 15 %) en pacientes de sexo femenino.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Apoderado


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

-Poblaciones Especiales:

Edad: La edad no afecta significativamente la farmacocinética de la Rosiglitazona.

Sexo: La depuración oral media de la Rosiglitazona en pacientes de sexo femenino fue aproximadamente un 6% menor en comparación con pacientes de sexo masculino del mismo peso corporal.

Cuando se administró como monoterapia o en combinación con metformina, la Rosiglitazona mejoró el control de la glucemia tanto en hombres como en mujeres. En combinación con metformina se demostró que no hubo diferencias en la respuesta glucémica para ambos sexos.

En los estudios con monoterapia se observó una mayor respuesta terapéutica en el sexo femenino; sin embargo, en los pacientes más obesos, fueron menos evidentes las diferencias por sexo. Para un índice de masa corporal (BMI) determinado, las mujeres tienden a tener un mayor tejido graso que los hombres. Ya que el PPAR γ se expresa en el tejido adiposo, estas características de diferenciación pueden explicar, al menos parcialmente, la mayor respuesta de la Rosiglitazona en las mujeres. Debido a que el tratamiento debe ser individualizado, no se requieren ajustes en la dosis según el sexo.

-Insuficiencia hepática: La depuración oral de la Rosiglitazona fue significativamente menor en pacientes con enfermedad hepática moderada a severa (Clase Child-Pugh B/C) en comparación con sujetos sanos. Como resultado, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la Rosiglitazona no unida aumentaron 2 y 3 veces, respectivamente. La vida media de eliminación de la Rosiglitazona fue de aproximadamente 2 horas más en pacientes con enfermedad hepática, en comparación con sujetos sanos.

No se debe iniciar el tratamiento con Rosiglitazona si los pacientes muestran evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumento en los niveles de transaminasas séricas (ver ADVERTENCIAS, Pacientes con antecedentes Hepáticos).

-Insuficiencia Renal: No hay diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de Rosiglitazona en pacientes con insuficiencia renal leve a severa o en pacientes en hemodiálisis, en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, en dichos pacientes no se requiere ajuste en la dosificación. Debido a que la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, en estos pacientes está contraindicada la administración de metformina con Rosiglitazona.

-Uso Pediátrico: No se ha establecido la seguridad y efectividad de la Rosiglitazona en pacientes pediátricos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

El tratamiento antidiabético se debe realizar en forma personalizada.

-Monoterapia:

La dosis normal inicial de Rosiglitazona es de 4 mg/día, administrada en una sola dosis o en dos veces. Para pacientes que responden inadecuadamente después de 12 semanas de tratamiento, según lo determina la reducción de la glucemia, la dosis puede aumentarse a 8 mg/día, administrada en una sola dosis o dividida en dos tomas. En ensayos clínicos, el régimen de 4 mg dos veces al día dio como resultado una mayor reducción en la glucemia y la HbA $_{1c}$.

-Terapia Combinada con Metformina:

La dosis normal inicial de Rosiglitazona, en combinación con Metformina, es de 4 mg, administrada ya sea como una sola dosis al día o dividida en dos veces.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Apoderado

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Si luego de 12 semanas de tratamiento se observa una reducción insuficiente de los niveles de la glucemia en ayunas, se puede aumentar la dosis de Rosiglitazona a 8 mg/día, pudiendo administrarse como una sola dosis por la mañana o bien dividirse y administrarse por la mañana y por la noche.

GLIXIMINA® se puede administrar junto con las comidas o lejos de ellas.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

No se necesita ajustar la dosis cuando se emplea Rosiglitazona como monoterapia en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que la metformina está contraindicada en estos pacientes, también está contraindicada la administración concomitante de metformina y Rosiglitazona.

No debe iniciarse el tratamiento con Rosiglitazona si los pacientes muestran evidencia clínica de enfermedad hepática activa o un aumento en los niveles de transaminasas séricas (ALT > 2,5 veces el límite superior del valor normal al inicio del tratamiento). Se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con Rosiglitazona y luego en forma periódica.

No existen datos acerca del uso de la Rosiglitazona en pacientes menores de 18 años; por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

CONTRAINDICACIONES:

GLIXIMINA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto o a cualquiera de sus componentes.

Dado que la metformina está contraindicada en los pacientes que presentan deterioro de la función renal, la administración conjunta de metformina con Rosiglitazona está contraindicada en los mismos.

ADVERTENCIAS:

-Generales: Debido a su mecanismo de acción, la Rosiglitazona es activa solamente en presencia de insulina endógena. Por lo tanto, no debe utilizarse Rosiglitazona en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Los pacientes tratados con Rosiglitazona en combinación con otros agentes hipoglucemiantes orales pueden presentar riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario reducir la dosis del agente concomitante.

-Ovulación: Rosiglitazona al igual que otras tiazolidinadionas, puede ocasionar el reinicio de la ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina. Como consecuencia de su mejor sensibilidad a la insulina, estas pacientes pueden estar en riesgo de embarazo si no utilizan un método anticonceptivo adecuado.

Aunque en estudios preclínicos se ha observado un desbalance hormonal (Ver Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad), la significación clínica de estos hallazgos no es conocida. Si se presenta disfunción menstrual inesperada, deberán evaluarse los beneficios de continuar con el tratamiento con Rosiglitazona.

-Hematológicas: A lo largo de estudios clínicos controlados, se observaron disminuciones de la hemoglobina y del hematocrito con Rosiglitazona como único tratamiento y en combinación con metformina. Los cambios se produjeron fundamentalmente durante las primeras cuatro y ocho semanas de tratamiento y se


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Apoderado


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

mantuvieron relativamente constantes. Los recuentos de glóbulos blancos también disminuyeron levemente. Los cambios observados pueden estar relacionados con un aumento del volumen plasmático observado con el tratamiento con Rosiglitazona y no han estado asociados con efectos clínicos hematológicos significativos (Ver REACCIONES ADVERSAS: Alteraciones de laboratorio).

-Edema: La Rosiglitazona debe ser usado con precaución en pacientes con edema.

En un estudio clínico en voluntarios sanos que recibieron 8 mg de Rosiglitazona una vez al día durante 8 semanas, se observó un incremento estadísticamente significativo en el volumen plasmático medio (1,8 ml/kg) comparado con placebo.

En estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se reportó edema leve a moderado, en pacientes tratados con Rosiglitazona (Ver REACCIONES ADVERSAS).

-Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca: Debido a que las tiazolidinadionas pueden causar retención de líquidos, la cual puede exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca (particularmente aquellos con insulina), deben ser monitoreados por signos y síntomas de insuficiencia.

En estudios preclínicos, las tiazolidinadionas, incluyendo a la Rosiglitazona, provocan expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por precarga.

Dos estudios ecocardiográficos realizados en pacientes con diabetes tipo 2 no han mostrado alteración perjudicial en la estructura o función cardíaca. Estos estudios fueron diseñados para detectar un cambio en la masa ventricular izquierda de 10% o más.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca en estadios 3 y 4 según la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA) no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

Rosiglitazona puede desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.

- 1) Está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA clase II ó IV).
- 2) La administración de Rosiglitazona requiere de un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema) luego del inicio de la terapia, y/o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten estos síntomas, deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardíaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.

-Pacientes con antecedentes hepáticos:

En pacientes con antecedentes hepáticos, se recomienda el control clínico y de los valores de enzimas hepáticas (ALT).

Si las mismas estuvieran aumentadas en más de 2,5 veces sobre el límite superior normal, se sugiere controlar estos valores y no comenzar el tratamiento con Rosiglitazona.

Si algún paciente en tratamiento presenta síntomas que sugieren disfunción hepática: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, y/o orina oscura se deben controlar las enzimas hepáticas. La decisión de continuar con el tratamiento debe basarse en la observación clínica, a la espera de los resultados de laboratorio.

Si se observara ictericia, se deberá interrumpir el tratamiento.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Apoderado

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

PRECAUCIONES:

-Pruebas de Laboratorio: se deben realizar determinaciones periódicas de la HbA1c y de glucemia en ayunas para controlar la respuesta terapéutica.

Se recomienda hacer un control de las enzimas hepáticas antes de comenzar con el tratamiento con Rosiglitazona en todos los pacientes (Ver ADVERTENCIAS: Pacientes con antecedentes hepáticos y REACCIONES ADVERSAS: niveles de transaminasas séricas).

-Información para el paciente:

Se debe informar a los pacientes lo que se detalla a continuación:

El tratamiento de diabetes tipo 2 debe incluir el control de la dieta. Es necesario una restricción en el consumo de calorías, un control adecuado del peso y ejercicios para lograr el tratamiento adecuado dado que todas estas medidas contribuyen a mejorar la sensibilidad a la insulina.

Esto es importante no sólo para mejorar el tratamiento inicial de la diabetes tipo 2 sino también para mantener la eficacia de la droga.

Es importante cumplir con las instrucciones de la dieta y realizar controles periódicos de los niveles de la glucemia y HbA1c. Se debe informar a los pacientes que se les extraerá sangre para controlar la función del hígado antes de comenzar el tratamiento, cada 2 meses durante los primeros 12 meses y luego en forma periódica. Los pacientes que presenten síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura deben concurrir inmediatamente al médico.

El uso de Rosiglitazona puede causar la reaparición de la ovulación en las mujeres anovulatorias premenopáusicas con resistencia a la insulina. Por lo tanto es necesario un método anticonceptivo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**Drogas metabolizadas por el Citocromo P₄₅₀**

Los estudios del metabolismo de la droga *in vitro* sugieren que la Rosiglitazona no inhibe ninguna de las enzimas P₄₅₀ importantes en concentraciones clínicamente relevantes. Los datos *in vitro* demuestran que Rosiglitazona se metaboliza predominantemente mediante el CYP2C8 y en menor grado por el 2C9.

La Rosiglitazona (4 mg dos veces al día) ha mostrado no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la nifedipina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona), que son metabolizados predominantemente por el CYP3A4.

Gibenclamida: La Rosiglitazona (en dosis de 2 mg dos veces al día) administrada en forma concomitante con gibenclamida (3,75 a 10 mg/día) durante 7 días, no alteró la glucemia en pacientes diabéticos estabilizados con gibenclamida.

Metformina: La administración concurrente de Rosiglitazona (2 mg dos veces al día) y metformina (500 mg dos veces al día) en voluntarios sanos durante 4 días, no tuvo efectos sobre la farmacocinética en el estado estacionario ni de metformina ni de Rosiglitazona.

Acarbosa: La coadministración de acarbosa (100 mg tres veces al día) durante 7 días en voluntarios sanos, no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de una sola dosis oral de Rosiglitazona.

Digoxina: La administración oral repetida de Rosiglitazona (8 mg una vez al día) durante 14 días, no alteró la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Abooderado

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



(0,375 mg una vez al día) en voluntarios sanos.

Warfarina: La dosificación repetida con Rosiglitazona no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los enantiómeros de la warfarina.

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

Ranitidina: El tratamiento con ranitidina (150 mg dos veces al día durante 4 días) no alteró la farmacocinética de las dosis simples orales o las dosis intravenosas de Rosiglitazona en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de Rosiglitazona oral no se ve alterada en condiciones acompañadas por aumento del pH gastrointestinal.

-Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad:

Carcinogénesis: La Rosiglitazona no resultó carcinogénica en ratones. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en ratones a dosis $\geq 1,5$ mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). En ratas, hubo un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos de tejido adiposo (lipomas) a dosis $\geq 0,3$ mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). Estos cambios proliferativos en ambas especies se consideran debidos a la sobreestimulación farmacológica continua del tejido adiposo.

Mutagénesis: La Rosiglitazona no fue mutagénica o clastogénica en los distintos ensayos *in vitro* e *in vivo*. Hubo un pequeño aumento (de aproximadamente el doble) en la mutación en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* en presencia de activación metabólica.

Alteraciones de la Fertilidad: La Rosiglitazona no tuvo efectos en el apareamiento o la fertilidad de ratas macho administradas con hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 116 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). La Rosiglitazona alteró el ciclo estral (con 2 mg/kg/día) y redujo la fertilidad (con 40 mg/kg/día) en ratas hembra en asociación con menores niveles plasmáticos de progesterona y estradiol (de aproximadamente 20 y 200 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente). Estos efectos no fueron observados a 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). En monos, Rosiglitazona (0,6 y 4,6 mg/kg/día, aproximadamente 3 y 15 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente) disminuyó el pico del estradiol sérico de la fase folicular, con una reducción consecuente en la descarga de hormona luteinizante, y descenso de los niveles de progesterona en la fase luteínica y amenorrea. El mecanismo de estos efectos parece ser la inhibición directa de la esteroidogénesis ovárica.

Toxicología Animal:

Aumentaron los pesos del corazón en ratones (3 mg/kg/día), ratas (5 mg/kg/día) y perros (2 mg/kg/día) con los tratamientos con Rosiglitazona (aproximadamente 5,22 y 2 veces el AUC humana a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente). La medición morfométrica indicó cierta hipertrofia en los tejidos ventriculares cardíacos, lo cual puede deberse a un aumento en el trabajo cardíaco como resultado de la expansión del volumen plasmático.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Aprobado

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

EMBARAZO Y LACTANCIA:**Embarazo:**

No hubo efecto sobre la implantación o en el embrión en el tratamiento con Rosiglitazona durante el embarazo temprano en ratas, pero el tratamiento durante la gestación media tardía estuvo asociado a la muerte fetal y retardo del crecimiento, tanto en ratas como en conejos. No se observó teratogenicidad a dosis hasta de 3 mg/kg en ratas y de 100 mg/kg en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente). Rosiglitazona provocó patología placentaria en ratas (3 mg/kg/día). El tratamiento de ratas durante la gestación hasta la lactancia redujo el tamaño de las crías, la viabilidad neonatal y el crecimiento postnatal con retardo del crecimiento, reversible después de la pubertad.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Dado que GLIXIMINA® no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Como la información actual sugiere en gran medida que los niveles de glucosa sanguínea anormales durante el embarazo, están asociados a una mayor incidencia de anomalías congénitas, así como a una mayor morbilidad y mortalidad neonatales, la mayoría de los expertos recomiendan que la insulina se utilice durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa sanguínea lo más cercanos posibles a los niveles normales.

Trabajo de Parto y Parto:

El efecto de Rosiglitazona en el trabajo de parto y el parto en humanos es desconocido.

Mujeres en periodo de lactancia:

Se detectó material relacionado con el medicamento en leche proveniente de ratas en lactancia. No se sabe si la Rosiglitazona se excreta en la leche humana.

Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, Rosiglitazona no debe administrarse a mujeres que estén en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

La Rosiglitazona no produce somnolencia o sedación y no está asociada con hipoglucemia. No debería disminuir la habilidad para manejar u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:

La incidencia de efectos adversos informados en ensayos clínicos en que se utilizó Rosiglitazona como monoterapia se detallan en la siguiente tabla.

	Monoterapia con Rosiglitazona N= 2526	Pacebo N= 601	Metformina N= 225	Sulfonilureas* N= 626
EFEECTO ADVERSO	%	%	%	%
Infección en vías respiratorias superiores	9,9	8,7	8,9	7,3
Lesión	7,6	4,3	7,6	6,1
Cefalea	5,9	5,0	8,9	5,4
Dolor dorsal	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

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Apoderado

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

*Incluye pacientes que reciben glibenclamida (N= 514), glicazida (N= 91); o glipizida (N= 21).

Hubo un pequeño número de pacientes tratados con Rosiglitazona que presentaron efectos adversos como anemia y edema. En general, estas experiencias tuvieron una severidad de leve a moderada y usualmente no se requirió la suspensión del tratamiento.

-Alteraciones de Laboratorio:

Hematológicas: Se presentaron disminuciones dependiente de las dosis en la media de la hemoglobina y el hematocrito (disminuciones medias en estudios individuales de hasta 1,0 g/dl de hemoglobina y de hasta 3,3% de hematocrito).

El transcurso del tiempo y la magnitud de las disminuciones fueron similares en pacientes tratados con una combinación de Rosiglitazona y metformina, Rosiglitazona en combinación con sulfonilureas o con Rosiglitazona como monoterapia. Los niveles basales de hemoglobina y de hematocrito fueron más bajos en los pacientes de los estudios en combinación con metformina y esto puede haber contribuido al mayor reporte de casos de anemia. El recuento de glóbulos blancos también disminuyó ligeramente en pacientes tratados con Rosiglitazona. Las disminuciones en los parámetros hematológicos pueden estar relacionadas con el aumento en el volumen plasmático observado en el tratamiento con Rosiglitazona.

Lípidos: Se han observado cambios en los lípidos séricos después del tratamiento con Rosiglitazona.

Niveles de Transaminasas Séricas: En los estudios clínicos en pacientes tratados con Rosiglitazona, no hubo evidencia de hepatotoxicidad inducida por la droga o de elevados niveles de ALT.

En ensayos controlados, 0,2% de los pacientes tratados con Rosiglitazona mostraron aumentos reversibles del ALT > 3 veces el límite superior de lo normal comparados con 0,2% con placebo y 0,5% con comparadores activos.

Se halló hiperbilirrubinemia en 0,3% de los pacientes tratados con Rosiglitazona en comparación con 0,9% de los tratados con placebo y 1 % de los pacientes tratados con comparadores activos.

En los ensayos clínicos no se observaron casos de reacciones por idiosincracia a la droga que condujeran a la insuficiencia hepática.

SOBREDOSIFICACION:

Se disponen de datos limitados respecto a sobredosis en humanos. En estudios clínicos con voluntarios sanos Rosiglitazona se administró a dosis orales simples de hasta 20 mg y fue bien tolerada. En el caso de una sobredosis, debe iniciarse un tratamiento de apoyo adecuado según lo dicte la condición clínica del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962 - 6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648/4658 - 7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar entre 10°C y 30°C.


DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Apoderado


DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

6097



PRESENTACION:

GLIXIMINA® 4 mg se presenta en envases con 10, 15, 20, 30 y 40 comprimidos.

Hospitalario: cajas con 100, 250, 500 y 1000 comprimidos.

GLIXIMINA® 8 mg se presenta en envases con 10, 15, 20, 30 y 40 comprimidos.

Hospitalario: cajas con 100, 250, 500 y 1000 comprimidos.

“Mantener fuera del alcance de los niños”.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

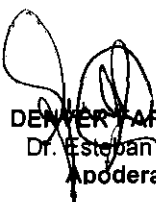
Certificado N°: 51.943

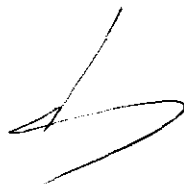
DENVER FARMA S. A.


Natalio Querido 2285

(1605) Munro. Bs As.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.


DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Apoderado




DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Bossi
Co-Director Técnico