

TALOSIN®
**Bosentan 62,5mg y 125mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta - Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 62,5 mg contiene:

Bosentan Monohidrato (equivalente a Bosentan 62,5 mg)	64,541 mg
Croscarmelosa Sódica	3,4 mg
Almidón Pregelatinizado	6,25 mg
Povidona	2,5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,425 mg
Celulosa Microcristalina	6,609 mg
Estearil Fumarato de Sodio	0,637 mg
Behenato de Glicerilo	0,637 mg
Opadry II 85F28751 WHITE ^(*)	2,496 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0040 mg

() Componentes del Opadry II 85F28751 White: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco*

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene:

Bosentan Monohidrato (equivalente a Bosentan 125 mg)	129,082 mg
Croscarmelosa Sódica	6,8 mg
Almidón Pregelatinizado	12,5 mg
Povidona	5,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,85 mg
Celulosa Microcristalina	13,21 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,275 mg
Behenato de Glicerilo	1,275 mg
Opadry II 85F28751 WHITE ^(*)	4,992 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0050 mg
Óxido de hierro rojo	0,0030 mg

() Componentes del Opadry II 85F28751 White: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.*

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antihipertensivo pulmonar.

Antagonista de los receptores de endotelina.

Código ATC: C02 KX01

ACCION FARMACOLÓGICA:

Bosentan es el primero de una nueva clase de drogas, los antagonistas de los receptores de endotelina.

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de la endotelina A y B (ETA y ETB) pero con una mayor especificidad sobre los receptores ETa.

La endotelina ET-1 es una neurohormona que posee una potente actividad vasoconstrictora y que promueve la fibrosis y la proliferación celular en los tejidos en regeneración.

Las concentraciones de ET1 están elevadas en plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar lo que sugiere un rol patogénico en esta enfermedad.

Su indicación en la hipertensión pulmonar arterial disminuye la resistencia vascular, tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

FARMACOCINÉTICA:
Absorción:

Biodisponibilidad aproximadamente 50%, no es afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución:

Volumen de distribución (Vol d-aproximadamente 18 litros).

Unión proteica:

Muy alta (mayor del 98%); unida principalmente a la albúmina.

Biotransformación:

Bosentan es metabolizado en el hígado por el citocromo P450 isoenzimas (CYP3A4 y CYP2C9) produciendo dos metabolitos, uno de los cuales el Ro 48-5033, es el farmacológicamente activo y contribuye del 10 al 20 % de la actividad del compuesto original. Bosentan es un inductor del (CYP2C9, CYP3A4 y posiblemente del CYP2C19).

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15 a 30 ml por minuto) la concentración plasmática de los tres metabolitos puede incrementarse en aproximadamente 2 veces comparada con pacientes con función renal normal. Esta diferencias no parecen tener significado clínico porque menos del 3 % de la droga administrada se elimina por orina.

Vida Media:

Aproximadamente 5 horas.

Tiempo para la concentración pico:

Aproximadamente de 3 a 5 horas.

Tiempo de la concentración de estado constante:

Aproximadamente 3 a 5 días.

Eliminación:

Biliar, seguida al metabolismo hepático. El clearance total después de una simple dosis IV es de alrededor de 8 L por hora.

Renal, menos del 3%.

Poblaciones especiales:

No se conoce la influencia del género, sexo, raza, peso o edad.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética. En el estado estacionario el AUC de Bosentan y el AUC del metabolito activo, Ro 48-5033, fueron un 9% y un 33% más altos, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve comparados con los valores observados en voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de Bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase B o C de Child-Pugh por lo que Bosentan está contraindicado en esta población.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15—30 ml/mm), las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyeron en aproximadamente un 10%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de Bosentan fueron aproximadamente dos veces superiores en estos pacientes en comparación con los valores en voluntarios con función renal normal. No se requiere de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se tiene experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Dadas las propiedades fisicoquímicas y el alto nivel de fijación a proteínas, no se espera que Bosentan sea eliminado de la circulación de forma significativa mediante diálisis.

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en:

- Hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática y hereditaria)
- Hipertensión arterial pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa
- Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger.

También se han observado mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II de la OMS. Talosin también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Forma de administración:

Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos con película deben tomarse con agua.

Posología
Hipertensión Arterial Pulmonar:

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la HAP.

Adultos:

En pacientes adultos, el tratamiento con Talosin se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento). Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de Talosin, después de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica:

Los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de bosentan en niños con HAP de edades comprendidas entre 1 y 15 años fueron, de media, inferiores que en pacientes adultos y no aumentaron al elevar la dosis de Talosin por encima de los 2 mg/kg de peso corporal ni al aumentar la frecuencia de dosis de dos veces al día a tres veces al día. Un aumento en la dosis o en la frecuencia no supone un beneficio clínico adicional. En base a estos resultados farmacocinéticos, cuando se utiliza en niños con HAP a partir de 1 año de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.

En neonatos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), bosentan no ha demostrado beneficio frente al tratamiento estándar. No se puede hacer una recomendación posológica.

Manejo en caso de deterioro clínico de la HAP:

En el caso de deterioro clínico (p.ej. reducción de al menos un 10 % en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos en comparación con la determinación

previa al tratamiento) pese al tratamiento con Talosin durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), deben considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con Talosin después de 8 semanas, pueden responder de manera favorable después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento.

En el caso de empeoramiento clínico tardío pese al tratamiento con Talosin (es decir, después de varios meses de tratamiento), este tratamiento deberá ser evaluado de nuevo.

Algunos pacientes que no responden bien a 125 mg de Talosin dos veces al día pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se aumenta a 250 mg dos veces al día. Deberá realizarse una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo, teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dosis-dependiente.

Interrupción del tratamiento:

La experiencia en relación con la interrupción brusca de Talosin es limitada en pacientes con HAP. No se ha observado evidencia de efecto rebote. Sin embargo, para evitar la aparición de un posible deterioro clínico contraproducente debido a un potencial efecto rebote, debe considerarse la reducción paulatina de la dosis (reduciendo ésta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el periodo de interrupción.

Si se decide retirar el tratamiento con Talosin, debe hacerse de manera paulatina mientras se introduce un tratamiento alternativo.

Esclerosis Sistémica con afectación digital ulcerosa activa:

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica.

Adultos:

El tratamiento con Talosin se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día. Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de Talosin, después de la interrupción del tratamiento.

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses.

La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan.

Población pediátrica:

No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para Talosin en niños con esta enfermedad.

Poblaciones especiales:
Insuficiencia hepática

Talosin está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, Child-Pugh clase A).

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes sometidos a diálisis.

Edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3x el límite superior de la normalidad.
- Empleo concomitante de ciclosporina A.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
Función hepática:

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartatoaminotransferasa y alaninaaminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con bosentan, es dosis-dependiente. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de TALOSIN en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis que puede provocar daño hepático grave, o un mecanismo inmunológico.

Si la eliminación de las enzimas hepáticas se acompañan de manifestaciones clínicas sintomáticas de daño hepático (náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal,

ictericia o fatiga o aumentos de la bilirrubina mayores de 2 veces lo normal (la medicación debe suspenderse).

Concentración de hemoglobina:

En el tratamiento con TALOSIN se ha observado una discreta reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina. Los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con TALOSIN no son progresivos, y se estabilizan después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento. Se recomienda determinar la concentración de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses, y trimestralmente a partir de entonces. Si se observase un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deben realizar una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico.

Uso en mujeres en edad fértil:

El tratamiento con TALOSIN no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil a menos que utilicen un método anticonceptivo fiable y que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con TALOSIN.

Retención de líquidos:

En pacientes en tratamiento por insuficiencia cardíaca congestiva han agravado su situación clínica debida a aumento de peso y edemas en miembros inferiores que ocurren después del tratamiento con TALOSIN durante las primeras 4 a 5 semanas. Estos pacientes necesitan control de líquidos, diuréticos y hospitalización en caso de descompensación grave.

CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

Embarazo:

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). Los datos sobre el uso de TALOSIN en mujeres embarazadas son limitados y proceden de unos pocos casos recibidos durante el periodo de uso postautorización.

El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido, por lo que se debe considerar que TALOSIN es potencialmente teratogénico en el ser humano, y no se debe utilizar durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas durante por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con TALOSIN. TALOSIN está contraindicado en el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con TALOSIN y durante por lo menos 3 meses después de finalizado el tratamiento. TALOSIN puede neutralizar el efecto de los anticonceptivos hormonales. Así pues, las mujeres en edad fértil no deberán usar anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán emplear otro método adicional o alternativo fiable de anticoncepción. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con TALOSIN.

Las mujeres que queden embarazadas mientras reciben tratamiento con TALOSIN deben ser informadas de los posibles riesgos para el feto.

FDA Embarazo Categoría X

Uso durante la lactancia:

Se desconoce si TALOSIN se excreta en la leche humana. Debe aconsejarse a las mujeres en período de lactancia tratadas con TALOSIN que interrumpan la lactancia.

INTERACCIONES:

TALOSIN es metabolizado por CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas enzimas puede aumentar las concentraciones en plasma de TALOSIN (ver ketoconazol).

TALOSIN es un inductor de CYP3A4 y CYP2C9, consecuentemente las concentraciones en plasma de drogas metabolizadas por estas dos isoenzimas disminuirá cuando TALOSIN sea coadministrado.

Anticonceptivos hormonales:

Anticonceptivos hormonales incluyendo formas orales, transdérmicas e implantables no se deben administrar conjuntamente con TALOSIN. Las mujeres deben practicar un método adicional de anticoncepción no hormonal mientras estén medicadas con TALOSIN.

Ciclosporina A:

Su administración conjunta con TALOSIN produce una disminución en las concentraciones plasmáticas en un 50% y cuando se administraron simultáneamente las concentraciones mínimas iniciales de TALOSIN en plasma fueron 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar TALOSIN solo.

Agentes hipoglucémicos:

Tacrolimus, sirolimus:

La administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y TALOSIN no ha sido estudiada en el hombre. Sin embargo, la administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y TALOSIN puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de TALOSIN, tal como se ha visto con la administración concomitante con ciclosporina A.

Glibenclámda:

La administración simultánea de TALOSIN disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclámda (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de TALOSIN también disminuyeron en un 29%. Además, se observó un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclámda como el TALOSIN inhiben el mecanismo de eliminación de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. En relación con esto, no debe emplearse esta combinación.

No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

Warfarina:

La administración simultánea de TALOSIN a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina y de R-warfarina en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de TALOSIN con warfarina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en las dosis de warfarina a valores basales versus finales en los estudios clínicos). No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con TALOSIN, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de TALOSIN y el periodo de incremento de dosis.

Simvastatina:

La administración simultánea de 125 mg de TALOSIN, dos veces al día, durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato del CYP3A4), y de su metabolito activo, el f3-hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de TALOSIN no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

Sildenafil:

La administración concomitante de 125 mg de TALOSIN dos veces al día (en estado estacionario) y 80 mg de sildenafil tres veces al día (en estado estacionario), a voluntarios sanos durante 6 días, dio lugar a un descenso del 63% en el AUC de sildenafil y a un aumento del 50% en el AUC de TALOSIN. Se recomienda precaución en caso de administración concomitante.

Ketoconazol:

Ketoconazol co-administrado con TALOSIN 125 mg dos veces al día, producen un aumento en la concentración en plasma de TALOSIN de aproximadamente 2 veces; no es necesario un ajuste de la dosis de TALOSIN pero un aumento de sus efectos debe ser considerado.

Digoxina, Nimodipina y Losartan:

TALOSIN no ha demostrado interacciones farmacocinéticas con nimodipina y digoxina y losartan no produce efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de TALOSIN.

ALTERACIONES DE LOS VALORES DE LABORATORIO

Con los valores fisiológicos de laboratorio.

Test de la función hepática:

Alaninoaminotransferasa ALT(SGPT), aspartatoaminotransferasa (AST (SGOT)) TALOSIN puede producir un aumento de tres veces el valor normal de ambas enzimas y en un 11% de pacientes se acompaña por un aumento de la bilirrubina. La elevación de las enzimas hepáticas puede producirse tempranamente en el tratamiento, es dosis dependiente y es reversible con la supresión de la medicación.

Test hematológicos:

Hematocrito y hemoglobina.

TALOSIN causa una disminución dosis dependiente del hematocrito y la hemoglobina. El promedio de disminución de la hemoglobina es de 0,9 mg/dL y en la mayoría de los casos se presenta dentro de las primeras semanas de tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS:

Ensayos controlados con placebo en HAP primaria (idiopática/familiar) y en HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo.

En la tabla siguiente se resumen las reacciones adversas ocurridas en 3% de los pacientes tratados con TALOSIN (125 y 250 mg dos veces al día) en ensayos controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar, y que fueron más frecuentes en estos pacientes:

Tabla1

Reacciones adversas ocurridas en ≥3% de los pacientes, y con más frecuencia en pacientes tratados con TALOSIN (125 y 250 mg dos veces al día), en ensayos controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar				
Sistema corporal/Reacción adversa	- Placebo N=80		Bosentan (todos) N=165	
N°.	N°.	%	N°.	%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Infección del tracto respiratorio superior	9	11%	20	12%
Nasofaringitis	6	8%	18	11%
Neumonía	1	1%	5	3%
Trastornos cardiacos				
Edema de las extremidades inferiores	4	5%	13	8%
Palpitaciones	1	1%	8	5%
Edema	2	3%	7	4%
Trastornos gastrointestinales				
Dispepsia	-	-	7	4%
Sequedad bucal	1	1%	5	3%
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	16	20%	36	22%
Trastornos vasculares				
Rubor facial	4	5%	15	9%
Hipotensión	3	4%	11	7%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Prurito	-	-	6	4%
Trastornos generales y en la zona de administración				
Fatiga	1	1%	6	4%
Trastornos hepato biliares				
Función hepática anormal	2	3%	14	8%

Solamente se incluyen las reacciones adversas que aparecieron desde el comienzo del tratamiento hasta 1 día de calendario después de finalizar el tratamiento. Un paciente puede presentar más de una reacción adversa.

A la dosis de mantenimiento recomendada, o doble de la misma (es decir, 125 ó 250 mg dos veces al día), las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia con TALOSIN que con placebo (≥3% de los pacientes tratados con TALOSIN, con una diferencia ≥2%) fueron nasofaringitis, rubor facial, función hepática anormal, edema de extremidades inferiores, hipotensión, palpitations, dispepsia, fatiga y prurito. Las reacciones adversas que se produjeron en ≥1% y <3% de estos pacientes, y con más frecuencia con TALOSIN que con placebo (diferencia de ≥2%) fueron anemia, reflujo gastroesofágico y hemorragia rectal, todos en un 2,4% con TALOSIN comparado con un 0% con placebo. Las interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas, durante los ensayos clínicos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, a dosis de 125 y 250 mg dos veces al día, fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con TALOSIN que en los tratados con placebo (5,5% vs 10%, respectivamente).

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

Se ha administrado TALOSIN en dosis única de hasta 2400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2000 mg/día durante 2 meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la hipertensión pulmonar. El efecto secundario más común fue cefalea de intensidad leve a moderada.

No se tiene experiencia específica acerca de sobredosis con TALOSIN por encima de las dosis descritas anteriormente. La sobredosis masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 62,5 mg.

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 125 mg.

CONSERVACIÓN:

Temperatura ambiente entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz y humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N: 58.619

Laboratorios **Aspen S.A.**

Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en:

- Virgilio 844/56, C.A.B.A.

- Juan A. García 5420, C.A.B.A.