

ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES

ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico (como monohidrato)	4 mg
Manitol	220 mg
Citrato de sodio	24 mg

Cada frasco ampolla disolvente contiene:

Agua destilada esterilizada	5,0 ml
-----------------------------------	--------

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción osteoclástica.

Clasificación ATC: M05BA 08

INDICACIONES

El Ácido Zoledrónico esta indicado en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor. Una vigorosa hidratación salina y una terapia para hipercalcemia debe iniciarse rápidamente y debe reponerse 2 litros/día de líquido para reemplazar la orina que se elimina. La hipercalcemia leve o asintomática puede ser tratada con medidas conservadoras (hidratación salina con o sin diuréticos). Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente durante el tratamiento, pero la sobrehidratación debe evitarse en aquellos pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca. La terapia diurética no debe ser empleada antes de corregir la hipovolemia. La seguridad y eficacia del Ácido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo o con otra afección no relacionada con tumores no ha sido establecida.

ACCION FARMACOLÓGICA

General: La acción farmacológica principal del Ácido Zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la acción antiresortiva no ha sido completamente conocido, se cree que varios factores son los que contribuyen a esta acción. In vitro el Ácido Zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El Ácido Zoledrónico también bloquea la resorción de los osteoclastos del hueso mineralizado y del cartilago a través de su unión al hueso, además inhibe el aumento de la actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

FARMACOCINÉTICA

Distribución: Infusiones únicas de 5 o 15 minutos de 2, 4; 8 o 16 mg de Ácido Zoledrónico fueron administrados a 32 pacientes con cáncer y metástasis óseas. Después de la infusión las concentraciones de Ácido Zoledrónico declinan en el plasma en un proceso trifásico, observando en los pacientes las siguientes vidas medias de $T_{1/2\alpha}$ a 0,23 horas y $T_{1/2\beta}$ 1,75 horas, por distribución y eliminación rápida, seguida por una fase de eliminación terminal con una vida media dc $T_{1/2\gamma}$ 167 horas mostrando bajas concentraciones en sangre después de 28 días de aplicada la dosis.

Estudios in vitro con Ácido Zoledrónico mostraron que no hay afinidad con los componentes celulares de la sangre humana. La unión a proteínas plasmáticas es baja, alrededor del 22%, e independientemente de la concentración de Ácido Zoledrónico.

Metabolismo: El Ácido Zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 de los seres humanos in vitro y no sufre biotrans-

formación in vivo. No se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. El resto se une al tejido óseo, de allí pasa a la circulación y se elimina inalterado por vía renal.

Excreción: En un estudio en pacientes con cáncer y metástasis óseas, el 44 ± 18 % de la dosis de Ácido Zoledrónico administrado fue encontrada en la orina después de las 24 horas, mientras que el resto se une principalmente al tejido óseo, de este se libera lentamente volviendo a la circulación sistémica con una vida media de 167 horas. El área bajo la Curva (concentración plasmática, a versus tiempo) fue lineal relativo a la dosis y el porcentaje acumulado de la droga excretada en 0-24 horas fue independiente de la dosis. El clearance renal de 0-24 horas en estos pacientes fue de $4 \pm 2,3$ L/h y el clearance plasmático representando la eliminación renal más la del hueso fue de $5,6 \pm 2,5$ L/h. El clearance del Ácido Zoledrónico es independiente de la dosis y no se ve afectado por el peso corporal, sexo, edad y raza. En un estudio en pacientes con cáncer, incrementando el tiempo de infusión de una dosis de 4 mg de 5 a 15 minutos, provocó un descenso del 30% en la concentración del Ácido Zoledrónico hacia el final de la infusión, y un 21% de incremento en el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

Población especial: No hay datos farmacocinéticos en pacientes con hipercalcemia.

Pediatría: No hay datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, por lo tanto no debe ser recomendado.

Geriatría: La farmacocinética del Ácido Zoledrónico no fue afectada por la edad en pacientes con cáncer y metástasis óseas o cuyo rango de edad esta entre los 40 y 85 años.

Raza: La farmacocinética del Ácido Zoledrónico no es afectada por la raza en pacientes con cáncer o metástasis óseas.

Insuficiencia hepática: No hay estudios clínicos sobre farmacocinética del Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No hay datos farmacocinéticos del Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal severa. En estudios con pacientes con cáncer y metástasis óseas quienes tenían una función renal de normal a moderada clearance de creatinina de 81 ± 30 ml/min. ($4,9 \pm 1,8$ l/h), el clearance renal del Ácido Zoledrónico fue encontrado estrechamente relacionado con el clearance de creatinina. En promedio, el clearance del Ácido Zoledrónico en estos pacientes fue de $82 \pm 35\%$ del clearance de creatinina.

FARMACODINAMIA

Estudios clínicos en pacientes con hipercalcemia maligna con una única dosis de infusión muestran una disminución del calcio y fósforo en suero y un aumento de la excreción urinaria de calcio y fósforo.

POSOLÓGIA Y MODO DE USO

Para la dosificación del Ácido Zoledrónico se debe tener en cuenta la severidad tanto de los síntomas como del tumor inductor de la hipercalcemia. Una vigorosa hidratación salina solo puede ser suficiente para el tratamiento de la hipercalcemia leve y asinto-

mática. La dosis máxima recomendada del Ácido Zoledrónico en hipercalcemia maligna (concentración de Calcio sérico corregida según la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl o $3,0$ mmol/L) es de 4 mg administrada en única dosis por vía intravenosa de no menos de 15 minutos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes de la administración. Los pacientes que muestran una respuesta completa (normalización del calcio sérico $\leq 2,7$ mmol/L) y recaen o que son refractarios al tratamiento inicial, pueden volver a ser tratados con 8 mg de Ácido Zoledrónico, administrado en una infusión única intravenosa de 15 minutos. Sin embargo se esperara por lo menos una semana antes de la repetición del tratamiento por si se produce una respuesta completa a la dosis inicial. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada en todos los pacientes que reciben el Ácido Zoledrónico y un posible deterioro de la función renal debe evaluarse antes del tratamiento (Ver Advertencias y Precauciones).

Preparación de la solución: Cada vial de Ácido Zoledrónico Microsules se reconstituye con 5 ml de agua estéril para inyección, en forma aséptica, agitar hasta disolución total.

Para preparar una solución para infusión que contenga 8 mg de Ácido Zoledrónico, se reconstituyen bajo condiciones asépticas dos frascos de 4 mg añadiendo a cada uno 5 ml de agua estéril para inyección como se ha descrito para el caso anterior.

Diluir en ambos casos la solución resultante con 50 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v.

No mezclar la solución reconstituida de Ácido Zoledrónico con soluciones que contengan calcio, como la solución Ringer.

La solución preparada con Ácido Zoledrónico deberá ser utilizada preferentemente de inmediato, en caso contrario la conservación antes de su utilización es responsabilidad del profesional y deberá conservarse en heladera entre 2 y 8 °C, dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada. El tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total.

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsa (prellenadas con cloruro de sodio al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5%) de infusión y guías de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno, no revelaron incompatibilidad alguna con el Ácido Zoledrónico.

Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad del Ácido Zoledrónico con otras sustancias administradas por vía intravenosa, no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y debe administrarse siempre por una guía de infusión separada.

NOTA: las soluciones para uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente antes de inyectar, desecharlas si se observan partículas en suspensión o cambios de coloración.

CONTRAINDICACIONES

Esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Ácido Zoledrónico u otros bifosfonatos o a algunos de los excipientes de la formulación del Ácido Zoledrónico Microsules.

ADVERTENCIAS

Debido a los riesgos clínicamente significativos del deterioro en la función renal los cuales pueden avanzar hacia la insuficiencia renal, la dosis única del Ácido Zoledrónico no debe exceder de los 4 mg y la duración de la infusión no menos de 15 minutos.

Los bifosfonatos, incluido el Ácido Zoledrónico han sido asociados con manifestaciones de toxicidad renal como deterioro de la función renal y una potencial insuficiencia renal. En estudios

clínicos, el riesgo por el deterioro de la función renal (definida con un aumento de la creatinina sérica) aumentó significativamente en pacientes que recibieron Ácido Zoledrónico durante 5 minutos comparado con pacientes que recibieron la misma dosis durante 15 minutos. En pacientes que reciben 8 mg de Ácido Zoledrónico y administrados durante 15 minutos, los riesgos del deterioro de la función renal y la insuficiencia renal está significativamente incrementados. Los pacientes que reciben Ácido Zoledrónico deben ser sometidos a estudios de los parámetros de la función renal antes del tratamiento y periódicamente después del tratamiento, monitorear la función renal.

Los siguientes criterios deben aplicarse en pacientes que repiten el tratamiento con Ácido Zoledrónico y quienes experimenten una disminución de la función renal después del tratamiento:

- Si los pacientes poseen un nivel normal de creatinina sérica antes del tratamiento con Ácido Zoledrónico, pero experimentan un incremento de 0,5 mg/dl dentro de las dos semanas de la próxima dosis, en estos casos debe discontinuarse el tratamiento hasta que los niveles de creatinina estén al menos dentro de un 10 % de su valor basal.
- Si los pacientes poseen un nivel normal de creatinina anterior al tratamiento con Ácido Zoledrónico pero experimentan un incremento de 1,0 mg/dl dentro de las dos semanas de la próxima dosis, en estos casos debe discontinuarse el tratamiento hasta que los niveles de creatinina estén al menos dentro de un 10 % de su valor basal.

El riesgo potencial de la insuficiencia renal y las consecutivas dosis con Ácido Zoledrónico debe ser evaluado cuidadosamente frente los potenciales beneficios del tratamiento.

PRECAUCIONES

Generales: después de la iniciación del tratamiento con Ácido Zoledrónico deben controlarse los niveles de calcio, magnesio y fosfato así como los niveles de creatinina sérica. Si apareciera hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, una terapia sustitutiva debe implementarse rápidamente.

Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente antes de la administración del Ácido Zoledrónico, no deben usarse diuréticos hasta que el paciente este hidratado y no deben ser usados en combinación con aquel para evitar la hipocalcemia.

Insuficiencia renal: hay estudios limitados respecto al uso del Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal. El Ácido Zoledrónico se excreta por los riñones y el riesgo de reacciones adversas renales puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes sometidos a esta terapia deben ser estrictamente monitoreados en la función renal.

Estudios con Ácido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia maligna excluye pacientes con creatinina sérica ≥ 400 $\mu\text{mol/L}$ o 4,5 mg/dl. No hay datos clínicos y farmacocinéticos disponibles para seleccionar la dosis o normas previstas como asegurar el uso del Ácido Zoledrónico sin riesgos en pacientes con disfunción renal, debe ser usado únicamente si los posibles beneficios superan los posibles riesgos y después de considerar otros tratamientos opcionales. En pacientes que requieren la repetición del tratamiento para hipercalcemia maligna, en estos casos los niveles de creatinina sérica deben ser evaluados antes de cada dosis. Pacientes con deterioro de la función renal deben ser evaluados si los posibles beneficios superan los posibles riesgos.

Insuficiencia hepática: hay datos limitados sobre el uso del Ácido Zoledrónico en pacientes con hipercalcemia maligna con insufi-

ciencia hepática y estos datos no son suficientes para seleccionar la dosis o como asegurar su uso sin riesgos en estos pacientes.

Pacientes con asma: en estudios clínicos no se ha observado broncoconstricción asociado con la administración del Ácido Zoledrónico mientras que otros bifosfonatos se observó broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina.

Tests de Laboratorio: calcio sérico, electrolitos, fosfatos, magnesio, creatinina y CBC, hematocrito/hemoglobina deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias: no se han realizado estudios en estos casos, por lo tanto se debe tener cuidado cuando lleven a cabo estas actividades.

Interacciones: estudios clínicos in vitro han demostrado que el $22 \pm 11\%$ del Ácido Zoledrónico esta unido a las proteínas plasmáticas y en otros estudios también in vitro se observó que no inhibe las enzimas microsomas del citocromo P450. No se han realizado estudios in vivo de interacciones con otras drogas, pero se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes ejercen una acción aditiva dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos prolongados, además debe prestarse atención que no se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento. Administrando Ácido Zoledrónico concomitantemente con agentes antineoplásicos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente, no se observaron interacciones clínicas evidentes. Debe tenerse especial precaución el uso junto con diuréticos debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

Carcinogénesis: se realizaron estudios en ratones, con dosis orales de 0,1; 0,5 o 2,0 mg/kg/día, se observó un aumento en la incidencia de adenomas glandular de Harderian en hembras y machos en todos los grupos tratados con dosis $\geq 0,002$ veces la dosis intravenosa humana de 4 mg y en comparación con la superficie corporal relativa. En ratas se les administró dosis de 0,1; 0,5; o 2,0 mg/kg/día no se observó incidencia de tumores con dosis $\leq 0,2$ veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en comparación con la superficie corporal relativa.

Mutagénesis: el Ácido Zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados.

Teratogénesis: el Ácido Zoledrónico es teratogénico en ratas en dosis subcutáneas $\geq 0,2$ mg/kg. No se observó teratogenicidad ni genotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna.

Disminución de la fertilidad: el Ácido Zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01; 0,03; 0,1 mg/kg/día, comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación. Se observó en el grupo de dosis altas disminución de la ovulación y del número de ratas preñadas. Efectos observados en la dosis media y en las dosis altas incluyeron un aumento en la pérdida de preimplantaciones y una disminución en el número de implantaciones y vidas fetales.

Embarazo: como no se tiene suficiente experiencia de uso durante el embarazo humano, el Ácido Zoledrónico no debe administrarse durante este período a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

Lactancia: como no se sabe si el Ácido Zoledrónico es excretado por la leche materna, no debe ser administrado a mujeres que amamantan. Cabe señalar, sin embargo, que los bifosfonatos no sólo se absorben poco a partir del tracto gastrointestinal sino que además, cuando se excretan en la leche, lo hacen formando un complejo bifosfonato-calcio que no se absorbe.

Uso en pediatría: la seguridad y eficacia del Ácido Zoledrónico no ha sido establecida en esta población.

Uso en geriatría: en estudios clínicos con Ácido Zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor sobre 34 pacientes de 65 años o más, no se observaron diferencias significativas en la respuesta o en las reacciones adversas cuando se administró a estos pacientes comparado con pacientes jóvenes. Sin embargo debido a que en pacientes geriátricos es mayor la frecuencia de disminución de las funciones hepáticas, renal y cardíaca y concomitantemente otras enfermedades y terapias, debe ser administrado con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Después de la administración intravenosa del Ácido Zoledrónico, las reacciones adversas más comunes son similares a un estado gripal: fiebre, escalofríos, dolor óseo y muscular, en la mayoría de los casos no requiere tratamiento específico, desaparecen después de algunas horas o días.

Ocasionalmente reacciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos. Muy poco frecuente reacciones en el lugar de la infusión tal como enrojecimiento o tumefacción. En la mayoría de los casos no se requiere de tratamiento específico y desaparece a las 24 o 48 horas. Casos aislados de rash, dolor torácico, se han reportado luego de la administración con Ácido Zoledrónico, también como con otros bifosfonatos se observaron casos de conjuntivitis e hipomagnesemia.

Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña con un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, el cual no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son sintomáticas.

Aumentos de creatinina de grado 3 (criterios comunes de toxicidad) se observaron en el 2,3%, 3,1% y 3,0% de los pacientes que habían recibido Ácido Zoledrónico 4 y 8 mg y 90 mg de pamidronato de sodio respectivamente, tal como se esperaba en este estadio de la enfermedad y con este tipo de compuestos. Fueron reportados algunos informes de daño de la función renal, sin embargo no pudo establecerse una relación causal.

REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS:

Generales: astenia, dolor torácico, edema en las piernas, mucositis, metástasis.

Aparato digestivo: disfagia.

Sistema linfático y hemático: granulocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia.

Infecciones: infecciones inespecíficas.

Anormalidades de Laboratorio: hipocalcemia.

Metabólicas y nutricionales: deshidratación.

Músculo esqueléticas: artralgias.

Sistema nervioso: dolor de cabeza, somnolencia.

Aparato respiratorio: efusión pleural.

SOBREDOSIFICACION

No hay experiencia de una sobredosis aguda con Ácido Zoledrónico. Dos pacientes recibieron 32 mg durante 5 minutos en estudios clínicos. Ninguno de los dos pacientes experimentó toxicidad clínica y de laboratorio. Una sobredosis puede causar una hipocalcemia, hipofosfatemia, e hipomagnesemia clínicamente significativas, estos trastornos pueden corregirse con administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de sodio o de potasio y sulfato de magnesio respectivamente.

En estudios clínicos controlados, la administración intravenosa de Ácido Zoledrónico de 4 mg durante 5 minutos ha demostrado un aumento del riesgo de toxicidad renal comparado con la misma dosis administrada durante 15 minutos. En estudios clínicos controlados administrando 8 mg de Ácido Zoledrónico, mostraron un aumento del riesgo de toxicidad comparado con 4 mg aún cuando se lo administró durante 15 minutos y no fue asociado con beneficios adicionales en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor.

El Ácido Zoledrónico debe ser administrado con una única dosis de 4 mg y con un tiempo de duración de la infusión de 15 minutos.

Ante una eventualidad de sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital Alejandro Posadas (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Información para el paciente: el Ácido Zoledrónico es un medicamento nuevo y muy potente perteneciente a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos. Estos se unen fuertemente al hueso y reducen la velocidad de remodelamiento óseo. Se utiliza para reducir la cantidad de calcio en sangre en los casos que es demasiado alto debido a la presencia de una neoplasia. Las neoplasias pueden acelerar el remodelamiento óseo de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición es conocida como hipercalcemia inducida por neoplasias. Pregunte a su médico si tiene alguna duda sobre este medicamento y por qué le ha sido recetado.

Siga cuidadosamente las instrucciones del médico, estas pueden ser diferentes a la información contenida en el prospecto. No se debe administrar Ácido Zoledrónico en los siguientes casos:

Si es sensible al Ácido Zoledrónico o a otro bifosfonato (grupo de sustancias al que pertenece el Ácido Zoledrónico) o cualquiera de los componentes del Ácido Zoledrónico Microsules. Pregunte a su médico todas las dudas.

Antes que se le administre el Ácido Zoledrónico:

Informe a su médico si tiene problemas de hígado o riñón.

Embarazo: si está o piensa que puede estar embarazada, el médico le explicará los posibles riesgos y beneficios de administrar Ácido Zoledrónico durante el embarazo.

Lactancia: si esta amamantando, consulte a su médico, no se sabe si el Ácido Zoledrónico pasa a la leche materna.

Uso en personas de edad avanzada: no se necesitan precauciones especiales.

Uso en niños: no se recomienda.

Conducción y uso de máquinas: no se ha estudiado el Ácido Zoledrónico en estos casos. Debe tenerse cuidado cuando se llevan a cabo estas actividades.

Uso de otros medicamentos: informe a su médico que esta tomando y que tomó recientemente.

Si sufre de asma o es alérgico a la aspirina.

Su médico comprobará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares y le hará controles sanguíneos regulares especialmente en las etapas iniciales de su tratamiento.

Informe a su médico tan pronto como sea posible cualquiera de las siguientes reacciones adversas.

Aumento de la temperatura corporal, escalofríos y dolor de huesos y/o muscular. En la mayoría de los casos desaparecen en algunas horas o días, no se requiere tratamiento específico.

Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Enrojecimiento o tumefacción de la piel en el lugar de la infusión, casos de prurito y dolor torácico.

Casos aislados de conjuntivitis.

En los análisis de sangre se observan cambios en la función renal (aumento de creatinina), estos cambios pueden ocurrir con otras sustancias de este grupo. Se han informado algunos casos de enfermedad renal, pero no es claro que fueron provocados por la administración de Ácido Zoledrónico.

Puede causar dificultades en la respiración en pacientes con asma o alérgicos a la aspirina.

Las concentraciones de calcio, fosfato y/o fosfato de magnesio en sangre pueden descender demasiado, pero su médico tomará las medidas necesarias para solucionarlo.

Consulte a su médico si apareciera otro efecto adverso no esperado.

Tiempo que dura el tratamiento: normalmente sólo se administrará una infusión de Ácido Zoledrónico. El tratamiento puede repetirse si es necesario. Su médico decidirá cuantas infusiones necesita y con que frecuencia.

Conservar a temperatura entre 15° y 30°C.

“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.”

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”

PRESENTACIÓN

Ácido Zoledrónico Microsules

Envases conteniendo: 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 frasco ampolla disolvente.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.866

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

Elaboración: Palpa 2862/78, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y/o Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha última revisión: 21/03/2006

MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.A.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (B16191EA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327-452629

www.microsules.com.ar