



# Endial

## Glimepirida

Vía oral

Comprimidos 2 y 4 mg

### Fórmulas

**Endial 2** Comprimidos: Cada comprimido contiene Glimepirida 2 mg. Excipientes: Lactosa monohidratada; Almidón glicolato sódico; Povidona; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Óxido férrico amarillo; Laca aluminio indigo carmín.

**Endial 4** Comprimidos: Cada comprimido contiene Glimepirida 4 mg. Excipientes: Lactosa monohidratada; Almidón glicolato sódico; Povidona; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Laca aluminio indigo carmín.

### Acción terapéutica

Antidiabético. Agente hipoglucemiante oral.

### Indicaciones

Diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), cuando el nivel de azúcar no puede controlarse en forma adecuada únicamente con dieta, ejercicio físico o reducción de peso. Puede ser administrado con insulina cuando la eficacia de **Endial** decrece (insuficiencia secundaria parcial). **Endial** también puede combinarse con otros antidiabéticos orales, no betacicotrópicos.

**Endial** no es adecuado para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo 1) insulino dependiente (por Ej.: Para el tratamiento de diabéticos con antecedentes de cetoacidosis). Tampoco es adecuado para el tratamiento de la cetoacidosis diabética o del coma o precoma diabéticos.

### Características farmacológicas / Propiedades

Farmacodinamia:

a) Modo de acción:

La Glimepirida disminuye la concentración de glucosa en sangre (tanto en personas sanas como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2), principalmente por estimulación de la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. Este efecto se basa predominantemente, en una respuesta mejorada de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Aún logrando una reducción equivalente de la glucosa sanguínea, la administración de dosis bajas de Glimepirida a animales y a voluntarios sanos produce la liberación de cantidades más pequeñas de insulina (comparando con glibenclámda). Este hecho señala la existencia de efectos extrapancreáticos de Glimepirida (insulino-sensibilizadores e insulino-miméticos).

Más aún comparada con otras sulfonilureas, la Glimepirida tiene menor efecto sobre el sistema cardiovascular. Reduce la agregación plaquetaria (datos en animales *e in vitro*) y lleva a una disminución marcada de la formación de placas ateroscleróticas (datos en animales). Liberación de insulina: Como todas las sulfonilureas, la Glimepirida regula la secreción de insulina por interacción con el canal de potasio ATP-sensible en las células beta de la membrana. A diferencia de otras sulfonilureas, la Glimepirida se une específicamente a la proteína 65kDa ubicada en la membrana de la célula beta. Esta interacción de Glimepirida con su proteína ligante determina la probabilidad de que el canal de potasio ATP-sensible pueda abrirse o cerrarse. La Glimepirida cierra el canal de potasio. Esto induce la despolarización de la célula beta y resulta en la apertura de los canales de calcio voltaje-sensitivos, produciéndose así el ingreso de calcio a la célula. El incremento de la concentración intracelular de calcio activa la liberación de insulina por exocitosis.

La Glimepirida se une y desune a su proteína ligante mucho más rápidamente y, por lo tanto, más frecuentemente que glibenclámda. Se asume que esta alta velocidad característica del intercambio con la proteína ligante es la responsable de su efecto sensibilizador de glucosa y de la protección de las células beta de la desensibilización y del agotamiento prematuro.

Efecto insulino-sensibilizante: La Glimepirida aumenta la acción de la insulina sobre la captación periférica de glucosa (datos en humanos y en animales).

Efecto insulino-mimético: La Glimepirida mimetiza la acción de la insulina sobre la captación periférica de glucosa y sobre la producción de glucosa hepática.

La captación periférica de glucosa ocurre por su transporte hacia el interior de las células musculares y grasas. La Glimepirida incrementa directamente el número de moléculas transportadoras de glucosa en las membranas plasmáticas de las células musculares y grasas. El mayor ingreso de glucosa produce la activación de la glicosilfosfatidilinositol-fosfolipasa C específica. Como consecuencia, los niveles de cAMP celular decrecen, causando la reducción de la actividad de la proteinkinasa A; esto, a su vez, produce la estimulación del metabolismo de la glucosa.

La Glimepirida inhibe la producción hepática de glucosa aumentando la concentración de fructosa-2,6-bisofato (que es un inhibidor de la glucogénesis).

Efectos sobre la agregación plaquetaria y sobre la formación de placas ateroscleróticas: La Glimepirida reduce la agregación plaquetaria *in vitro* e *in vivo*. Este efecto es, probablemente, resultado de una inhibición selectiva de la ciclooxigenasa (que es la responsable de la formación de tromboxano A, un importante factor endógeno de agregación plaquetaria).

La Glimepirida reduce significativamente la formación de placas ateroscleróticas en animales. El mecanismo no ha sido determinado todavía.

Efectos cardiovasculares: A través de los canales de potasio ATP-sensibles (ver más arriba), las sulfonilureas afectan también el sistema cardiovascular. Comparada con las sulfonilureas convencionales, la Glimepirida tiene efecto significativamente menor sobre el sistema cardiovascular (datos en animales). Esto podría ser explicado por la naturaleza específica de su interacción con la proteína ligante del canal de potasio ATP-sensible. b) Características farmacodinámicas:

En personas sanas, la dosis oral mínima efectiva es 0,6 mg. El efecto de Glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. La respuesta fisiológica al ejercicio físico intenso (reducción de la secreción de insulina) sigue existiendo en presencia de Glimepirida. No hubo ninguna diferencia significativa en el efecto cuando la droga se administró 30 minutos o inmediatamente antes de la comida. En pacientes diabéticos puede lograrse buen control metabólico durante 24 horas con una dosis única. Más aún, en un estudio clínico, se logró buen control metabólico en 12 de 16 pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina: 4 a 79 ml / min).

Aunque el "hidroxi" metabolito de Glimepirida causa pequeño pero importante decremento de la glucosa sérica en personas sanas, este hecho explica solamente una parte menor del efecto total de la droga.

Farmacocinética:

La biodisponibilidad absoluta de Glimepirida es completa. La ingesta de alimentos no tiene influencia relevante en la absorción. Las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) se alcanzan aproximadamente 2,5 horas después de la ingestión oral (309 ng / ml durante la dosificación múltiple de 4 mg diarios) y hay una relación lineal entre " $C_{max}$ " y "AUC" (área bajo la curva tiempo / concentración). El volumen de distribución (aprox. 8,8 litros) de Glimepirida es muy bajo (es igual, de un modo general, al espacio de distribución de albúmina). La Glimepirida se liga a proteínas en más del 99% y tiene bajo clearance (aprox. 48 mg / min). La vida media promedio dominante en suero, que es de relevancia para las concentraciones séricas bajo condiciones de múltiples dosis, es de alrededor de 5 a 8 horas. Se notaron vidas media apenas un poco más largas después de dosis altas. Después de una dosis simple de Glimepirida radiomarcada, se recobró el 58% de la radioactividad en orina y 35% en heces. No se detectó droga sin cambios en orina. Fueron identificados dos metabolitos (con mayor probabilidad resultantes del metabolismo hepático), ambos en orina y heces: El "hidroxi" derivado y el "carboxi" derivado. Después de administración oral de Glimepirida, las vidas media terminales de estos metabolitos fueron 3 a 6 y 5 a 6 horas, respectivamente. La comparación de la misma dosificación diaria total administrada en dosis única o en varias dosis no reveló diferencias significativas en la farmacocinética y la variabilidad intraindividual fue muy baja. Tampoco hubo acumulación relevante. La farmacocinética fue similar entre pacientes hombres y mujeres y entre jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). En pacientes con bajo clearance de creatinina hubo tendencia al incremento del clearance de Glimepirida y al decremento de su concentración sérica promedio,

con mayor probabilidad resultantes de una eliminación más rápida (debida a una unión más baja a proteínas). La eliminación renal de los dos metabolitos fue deficiente.

A pesar de todo, no debe asumirse ningún riesgo adicional de acumulación en tales pacientes. La farmacocinética en cinco pacientes no diabéticos después de cirugía de conducto biliar fue similar a la observada en personas sanas. En animales, la Glimepirida se excreta en la leche materna.

### Posología y forma de administración

a) Dosificación:

En principio, la dosificación de **Endial** se regula según el nivel buscado de glucemia en sangre. La dosis de Glimepirida debe ser la mínima suficiente para lograr el control metabólico deseado.

Durante el tratamiento con **Endial** deben chequearse regularmente los niveles de glucosa en sangre y orina. Además, se recomienda realizar la determinación regular de hemoglobina glicosilada.

El olvido de la ingesta de una dosis nunca debe ser corregido incrementando la dosis siguiente. Las medidas para solucionar errores (especialmente olvido de una dosis, saltar una comida o cuando la dosis no puede ingerirse en el horario prescrito) deben ser acordadas de antemano entre médico y paciente.

Dosis inicial y titulación de la dosis:

Dosis inicial usual: 1 mg de Glimepirida diario. Si es necesario, la dosis diaria puede ser aumentada. Se recomienda que el incremento sea guiado por monitoreo regular de la glucosa sanguínea y que la dosis sea aumentada gradualmente [por ejemplo en intervalos de una a dos semanas y de acuerdo con los siguientes pasos: 1 mg - 2 mg - 3 mg - 4 mg - 6 mg (hasta 8 mg)].

Rango de dosis en paciente con diabetes bien controlada:

El rango de dosis habitual es de 1 a 4 mg diarios de **Endial**. Dosis diarias de más de 6 mg son efectivas solamente en una minoría de pacientes.

Distribución de las dosis:

La frecuencia y distribución de las dosis deben ser decididas por el médico, teniendo en cuenta el estilo de vida del paciente.

Habitualmente una dosis diaria única de **Endial** es suficiente:

Se recomienda ingerir esta dosis inmediatamente antes de un desayuno sustancioso o, si no se desayuna, inmediatamente antes de la primera comida principal.

Es muy importante no saltar comidas una vez que se han tomado los comprimidos. Los requerimientos de Glimepirida podrían caer (a medida que avanza el tratamiento) debido a que un mejoramiento en el control de la diabetes está (por sí mismo) asociado con sensibilidad más alta a la insulina. Por lo tanto, debe considerarse oportunamente la reducción de la dosis o la suspensión de **Endial** para evitar hipoglucemia.

También debe considerarse corrección de la dosificación cada vez que:

- cambia el peso corporal del paciente
- cambia el estilo de vida del paciente
- aparezcan otros factores que causen aumento de la susceptibilidad a la hipo o a la hiperglucemia

Duración del tratamiento:

El tratamiento con **Endial** es habitualmente una terapia de larga duración.

Sustitución de otros antidiabéticos orales con **Endial**:

No hay relación exacta de dosificación entre **Endial** y otros antidiabéticos orales. Cuando se va a reemplazar con **Endial** algún otro antidiabético oral, se recomienda que el procedimiento sea el mismo que para la dosificación inicial, empezando con dosis diarias de 1 mg. Esto se aplica aún cuando el paciente esté sustituyendo la dosis máxima de otro antidiabético oral.

Debe considerarse la potencia y la duración de la acción del agente antidiabético precedente. Podría requerirse una interrupción de medicación para evitar cualquier sumatoria de efectos que conllevara a hipoglucemia.

b) Vía de administración:

Oral. Los comprimidos de **Endial** deben tragarse sin masticar, con aproximadamente medio vaso de agua.

### Contraindicaciones

**Endial** no debe usarse:

- en pacientes con hipersensibilidad a la Glimepirida, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas, o a cualquiera de los excipientes del producto.
- durante el embarazo y la lactancia.

No hay experiencia respecto al uso de **Endial** en pacientes con deterioro severo de la función hepática o en diálisis. En pacientes con deterioro severo de la función hepática o renal, se



indica la sustitución por insulina, especialmente para alcanzar control metabólico óptimo. En situaciones excepcionalmente estresantes (por ej.: Trauma, cirugía, infecciones febriles) podría deteriorarse la regulación de la glucosa sanguínea y podría ser necesario un cambio temporario a insulina para mantener buen control metabólico.

**Precauciones y advertencias**

En las semanas iniciales de tratamiento, el riesgo de hipoglucemia podría estar incrementado y necesitar monitoreo especialmente cuidadoso.

Los factores que favorecen hipoglucemia son:

- renuencia o (más comúnmente en pacientes mayores) incapacidad de cooperación
- alimentación deficiente, horarios irregulares de comida o saltar comidas
- desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos
- alteración de la dieta
- consumo de alcohol, especialmente cuando se combina con omisión de comidas
- función renal deficiente
- deterioro severo de la función hepática
- sobredosis de **Endial**
- ciertas alteraciones no compensadas del sistema endocrino que afecten el metabolismo de carbohidratos o la contrarregulación de la hipoglucemia (como, por ejemplo, desórdenes de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal)
- administración concomitante con algunos medicamentos (ver Interacciones)
- tratamiento con **Endial** cuando no corresponde a ninguna indicación.

Podría ser necesario ajustar la dosificación de **Endial** o el tratamiento íntegro, si están presentes estos factores de riesgo de hipoglucemia. Esto también se aplica siempre que se presente alguna enfermedad o que cambie el estilo de vida del paciente. Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contrarregulación adrenérgica del cuerpo (ver Reacciones adversas) podrían ser más suaves o estar ausentes cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente (en los ancianos), cuando existe neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo tratamiento concomitante con betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otras drogas simpaticolíticas. La hipoglucemia puede ser rápidamente controlada, la mayoría de las veces, con la inmediata ingesta de carbohidratos (glucosa o azúcar). Se sabe (por otras sulfonilureas) que, a pesar de contramedidas exitosas, la hipoglucemia puede recurrir. Por lo tanto, los pacientes deberán permanecer bajo riguroso control.

El alerta y las reacciones podrían estar deteriorados debido a hipo o hiperglucemia, especialmente al principio del tratamiento, cuando este se modifica o cuando **Endial** no es ingerido regularmente. Esto podría, por ejemplo, afectar la capacidad para conducir o para operar maquinarias.

**Interacciones:**

Las interacciones que a continuación se detallan se basan en experiencia obtenida con **Endial** o con otras sulfonilureas.

- Puede ocurrir potenciación del efecto hipoglucemiante y por lo tanto, en algunos casos, podría presentarse hipoglucemia cuando se ingiere junto con alguna de las siguientes drogas: Insulina u otros antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, esteroides anabólicos u hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fibratos, fluoxetina, guanetidina, ifosfamida, inhibidores de la MAO, miconazol, ácido para-amino salicílico, pentoxifilina (en dosis parenterales altas), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probenecid, quinolonas, salicilatos, sulfipirazona, antibióticos sulfonamídicos, tetraciclina, tritocualina, trofosfamida.
- Podría ocurrir debilitamiento del efecto antidiabético y así aumentar el nivel sanguíneo de glucosa cuando se ingiere junto con alguna de las siguientes drogas: Acetalamida, barbituratos, corticoesteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) y otros agentes simpaticomiméticos, glucagón, laxantes (después de uso prolongado), ácido nicotínico (en dosis altas), estrógenos y progestágenos, fenotiazinas, fenitoína, rifampicina, hormonas tiroideas.
- Tanto la potenciación como el debilitamiento del efecto antidiabético podrían aparecer como consecuencia de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, betabloqueantes, clonidina y reserpina.
- Bajo la influencia de drogas simpaticolíticas tales como betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina, podrían estar reducidos o ausentes los signos de contrarregulación adrenérgica a la hipoglucemia.
- Tanto el consumo agudo como crónico de alcohol podrían potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de **Endial** en forma impredecible.
- El efecto de los derivados cumarínicos podría verse potenciado o debilitado.

Embarazo: No debe ingerirse **Endial** durante el embarazo, ya que hay riesgo de daño para el feto. La paciente debe cambiar a insulina durante la gestación. Las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben informárselo a su médico. En estas pacientes se recomienda pasar a insulina.

Lactancia: Las mujeres que amamantan no deben ingerir **Endial** (previniendo la posible excreción de la droga con la leche materna). La paciente debe cambiar a insulina o dejar de amamantar.

Toxicidad crónica: En estudios de toxicidad crónica y subcrónica realizados en ratas, ratones y perros se notó declinación de la glucosa sérica así como también degranulación de las células beta del páncreas. En principio mostraron ser reversibles y son considerados signos del efecto farmacodinámico. En un estudio de toxicidad crónica realizado en perros, dos de los animales que recibieron la dosis más alta (320 mg / kg de peso corporal) desarrollaron cataratas. Estudios *in vitro* en cristalino bovino e investigaciones en ratas no demostraron ningún potencial cataratogénico o co-cataratogénico.

Carcinogénesis: Estudios de por vida en ratas no revelaron ningún potencial carcinogénico. En ratones hubo incremento de la incidencia de hiperplasia de las células de los islotes y adenomas: Estos son considerados resultado de la estimulación crónica de las células beta. La Glimiperida no mostró ningún efecto mutagénico o genotóxico.

Teratogenicidad y trastornos de la fertilidad: La administración en ratas no reveló ningún efecto sobre la fertilidad, el embarazo o el parto. Los fetos nacidos por cesárea tuvieron crecimiento apenas un poco más lento. En la progeñie nacida espontáneamente, cuyas madres habían sido tratadas con altas dosis, fueron observadas anomalías en húmero, fémur, hombros y articulación iliocofemoral. La administración oral en la fase tardía del embarazo y/o durante la lactancia aumentó el número de muertes fetales y de las mismas deformaciones de los miembros. La Glimiperida no tuvo efectos reconocibles sobre la crianza, el desarrollo físico, el comportamiento funcional y de aprendizaje, la memoria o la fertilidad de la progeñie. La Glimiperida es excretada por la leche materna. Cuando se administraron dosis altas a ratas madres, las ratas jóvenes lactantes sufrieron hipoglucemia. Hubo malformaciones en ratas y conejos (por ej.: Malformaciones oculares, fisuras y anomalías óseas). Únicamente en conejos se incrementó el número de abortos y muertes intrauterinas. Todos los hallazgos de toxicidad reproductiva se deben probablemente a los efectos farmacodinámicos de dosis excesivas y no son sustancia-específicos.

Empleo en insuficientes hepáticos o renales: Ver "Características farmacológicas / Propiedades" y "Contraindicaciones".

**Reacciones adversas**  
Hipoglucemia: puede presentarse como consecuencia de la acción reductora del nivel de glucosa sanguínea de **Endial** y podría ser de duración prolongada (según lo que se conoce de otras sulfonilureas). Los posibles síntomas de hipoglucemia son: Cefaleas, hambre voraz, náuseas, vómitos, laxitud, modorra, sueño desordenado, desasosiego, agresividad, deficiencia en la concentración, alerta y reacción, depresión, confusión, dificultad al hablar, afasia, desórdenes visuales, temor, parestia, disturbios en los sentidos, vértigo, desamparo, pérdida del control personal, delirio, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de conciencia hasta e incluyendo estado de coma, respiración superficial y bradicardia. Además, podrían presentarse signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, piel pegajosa, ansiedad, taquicardia alta, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas. El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico severo puede parecerse al de un stroke. Los síntomas de hipoglucemia casi siempre desaparecen cuando esta se corrige. Ojos: Especialmente al comienzo del tratamiento, podría haber deficiencia visual temporaria debida al cambio del nivel de azúcar en sangre. La causa es la temporaria alteración de la turgencia, y por lo tanto del índice de refracción, de los cristalinios (todo esto dependiendo del nivel sanguíneo de glucosa).

Tracto digestivo: Pueden presentarse, ocasionalmente, síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, sensación de presión o plenitud en el epigastrio, dolor abdominal y diarrea. En casos aislados, podría haber elevación del nivel de las enzimas hepáticas. Basado en lo que se conoce de otras sulfonilureas, las drogas de esta clase podrían causar (en casos aislados) deterioro de la función hepática (por ej.: Colestasis e ictericia) y hepatitis, que podrían también llevar a insuficiencia hepática.

Sangre: Podría haber cambios en el esquema sanguíneo. Estos cambios pueden incluir raramente- trombopenia y -en casos aislados- leucopenia. Basado en lo que se conoce de otras sulfonilureas, las drogas de esta clase podrían causar (en casos aislados) y además de lo ya mencionado: Anemia hemolítica o, por ejemplo, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y (debida a mielosupresión) pancitopenia.

Otras reacciones adversas: Ocasionalmente podrían presentarse reacciones alérgicas o

seudoalérgicas, por ej.: Rash o picazón. Basado en lo que se conoce de otras sulfonilureas, reacciones moderadas en forma de urticaria podrían desarrollar reacciones serias y hasta con riesgo de vida (con disnea y caída de la presión arterial), llegando algunas veces hasta el shock. Por lo tanto, en caso de urticaria, se debe llamar al médico inmediatamente. En casos aislados, puede aparecer vasculitis alérgica que, a veces, puede llevar hasta riesgo de vida. En casos aislados podría presentarse hipersensibilidad de la piel a la luz y podría decrecer la concentración de sodio en el suero.

**Sobredosificación**

Signos y síntomas:  
Tanto la sobredosificación aguda como un tratamiento prolongado con dosis demasiado altas pueden llevar a hipoglucemia severa, prolongada y con riesgo de vida. Medidas inmediatas:

Tan pronto como se descubre la sobredosificación con **Endial** debe notificarse al médico sin demora. El paciente debe recibir inmediatamente azúcar, si es posible como glucosa, a menos que un médico haya ya tomado la responsabilidad de tratar la sobredosificación. Un monitoreo cuidadoso es esencial hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro. Debe recordarse que la hipoglucemia puede recurrir después de la recuperación inicial.

Alguna vez es necesaria la internación, aunque sea como medida precautoria. Las sobredosificaciones significativas y reacciones severas con signos tales como pérdida de la conciencia y otros desórdenes neurológicos serios son emergencias médicas y requieren inmediato tratamiento e internación. Si, por ejemplo, el paciente está inconsciente se sugiere administrar (por vía intravenosa) una inyección de solución concentrada de glucosa (para adultos: Empezar con 40 ml de solución al 20%, por ejemplo). Alternativamente en adultos, puede considerarse la administración de glucagón (por Ej.: en dosis de 0,5 a 1 mg, intravenosa, subcutánea o intramuscular).

Cuando se trata la hipoglucemia debida a la ingestión accidental de **Endial** en lactantes y niños pequeños, la dosis de glucosa a administrar debe ser ajustada cuidadosamente (considerando la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa) y se debe controlar con el atento monitoreo de la glucosa en sangre. Los pacientes que hayan ingerido cantidades de **Endial** que implican riesgo de vida requieren detoxificación (por ej.: Lavado gástrico y carbón medicinal).

Una vez completado el reemplazo agudo de glucosa, habitualmente es necesario administrar una infusión intravenosa de glucosa en menor concentración para asegurar que la hipoglucemia no recurrirá. El nivel de glucosa en sangre del paciente se debe monitorear cuidadosamente durante 24 hs. como mínimo.

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. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777. Hospital Fernández: (011) 4801-5555 / 7767.

**Presentaciones**  
**Endial 2** Comprimidos: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.  
**Endial 4** Comprimidos: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.

Venta bajo receta. *Industria Argentina.*  
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.135.  
Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.  
Elaborado por Roemmers bajo licencia de Aventis Pharma Deutschland GMBH.  
Fecha de última actualización: Diciembre de 1999.

**Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños. Conservar a temperatura inferior a 25°C.**

**Información a profesionales y usuarios:** ☎ 0-800-333-5658

**Roemmers S.A.I.C.F.,** Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ Olivos, Pcia. de Bs. As.

www.roemmers.com.ar

B 1128501847  
13902 1220

131 / L375



<b>Colores:</b> ■ Negro ■ 20% Negro	<b>Medidas:</b> 270 x 175 mm
<b>Producto:</b> Endial 2 y 4 mg	<b>Código de material:</b> B 1128501847
<b>Presentación:</b> Comprimidos	<b>Película:</b> 13902 <b>Cod. óptico:</b> 131 / L375
<b>Material:</b> Prospecto en rollo	<b>Fecha:</b> 12/20
<b>Plano N°:</b> RO/4/5/0087/6	<b>Máquina:</b> Mediseal - Luis Guillón
<b>Material:</b> Papel Obra de 1° de 50 grs/m <sup>2</sup>	
<b>Observaciones:</b> Coexiste con la Pel. N° 13727. (Validación de equivalente destino México).	