República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3257-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 9 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-006779-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006779-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LIRPAN / CLORHIDRATO DE DONEPECILO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE DONEPECILO 5 mg – 10 mg; aprobada por Certificado N° 49.434.

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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LIRPAN / CLORHIDRATO DE DONEPECILO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE DONEPECILO 5 mg – 10 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario 5 mg: IF-2019-02318448-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 10 mg: IF-2019-02318554-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 5 mg: IF-2019-02318632-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 10 mg: IF-2019-02319227-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-02317806-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-02317560-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.434, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006779-18-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.09 17:09:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.09 17:09:20 -03'00'

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

LIRPAN

CLORHIDRATO DE DONEPECILO, 5 mg

Comprimidos recubiertos

A.N.M.A.T. FOLIO 000048 MESA DE ENTRADAS

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-02318448-APN-DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-02318448-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 14 de Enero de 2019

Referencia: 6779-18-8 Rotulo primario 5 mg Certificado N°49434.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:48:28 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:48:29 -03'00'

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

LIRPAN

CLORHIDRATO DE DONEPECILO, 10 mg

Comprimidos recubiertos

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS 0054

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO - APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-02318554-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 14 de Enero de 2019

Referencia: 6779-18-8 Rotulo primario 10 mg Certificado N°49434.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:48:44 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:48:45 -03'00'

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 000051 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

LIRPAN

CLORHIDRATO DE DONEPECILO, 5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 5,00 mg. Excipientes: Povidona K-30, Lactosa, Almidón de maiz, Croscarmelosa sódica, Talco, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Propilenglicol, Sacarina sódica.

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

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

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N ° 49.434

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO - APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-02318632-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 14 de Enero de 2019

Referencia: 6779-18-8 Rotulo secundario 5 mg Certificado Nº49434.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:48:58 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:48:59 -03'00'

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 120057 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

LIRPAN

CLORHIDRATO DE DONEPECILO, 10 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg. Excipientes: Povidona K-30, Lactosa, Almidón de maíz, Croscarmelosa sódica, Talco, Estearato de magnesio, Laca alumínica azul índigo carmín, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Propilenglicol, Sacarina sódica.

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

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

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N ° 49.434

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-02319227-APN-DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-02319227-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 14 de Enero de 2019

Referencia: 6779-18-8 Rotulo secundario 10 mg Certificado N°49434.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACIÓN ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:50:32 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:50:33 -03'00'

ORIGINAL

FOLIO 115 DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

LIRPAN

CLORHIDRATO DE DONEPECILO, 5 y 10 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmulas

LIRPAN, 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 5,00 mg. *Excipientes:* Povidona K-30 6,38 mg, Lactosa 142,50 mg, Almidón de maíz 30,90 mg, Croscarmelosa sódica 10,00 mg, Talco 5,14 mg, Estearato de magnesio 1,60 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,10 mg, Dióxido de titanio 3,56 mg, Polietilenglicol 6000 1,16 mg, Propilenglicol 0,51 mg, Sacarina sódica 0,15 mg.

LIRPAN, 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg. *Excipientes:* Povidona K-30 6,38 mg, Lactosa 138,20 mg, Almidón de maíz 30,00 mg, Croscarmelosa sódica 10,00 mg, Talco 5,14 mg, Estearato de magnesio 1,60 mg, Laca alumínica azul indigo carmín 0,23 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,10 mg, Dióxido de titanio 3,53 mg, Polietilenglicol 6000 1,16 mg, Propilenglicol 0,51 mg, Sacarina sódica 0,15 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

Código ATC: N06DA02

INDICACIONES

Tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer de leve a moderada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, que representa la forma de colinesterasa que predomina a nivel cerebral. El clorhidrato de donepecilo inhibe la acetilcolinesterasa con una potencia mil veces mayor a la inhibición de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central. Pacientes con enfermedad de Alzheimer a los cuales se les administró dosis diarias individuales de 5 ó 10 mg de la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

droga, exhibieron una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6% y del 77,3% en forma respectiva. La actividad de la burilcolinesterasa no fue inhibida utilizando estos límites posológicos.

FARMACOCINÉTICA

La administración oral del clorhidrato de donepecilo alcanza concentraciones plasmáticas predecibles con valores máximos a las 3 ó 4 hs de administrarse la dosis. Tanto las concentraciones plasmáticas como el área bajo la curva se elevan en forma proporcional con la dosis. La vida media es de aproximadamente 70 hs, por lo que al administrar múltiples dosis diarias individuales se logra un acercamiento gradual al estado estable. Dicho estado se logra dentro de las tres semanas de iniciado el tratamiento. Una vez alcanzado, las concentraciones plasmáticas y la actividad farmacodinámica muestran escasa variación a lo largo del día. Los alimentos y la hora de administración de la dosis no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de la droga. Se desconoce el efecto de la aclorhidria sobre la absorción de la droga.

Los valores de inhibición media de la actividad de la acetilcolinesterasa para dosis de 5 y 10 mg de clorhidrato de donepecilo fue del 63,6% y del 77,3% respectivamente.

La unión a proteínas plasmáticas es de un 96%. La distribución de la droga no ha sido estudiada en forma definitiva, aunque en un estudio de equilibrio de masa corporal, en voluntarios sanos, 240 hs después de la administración de una dosis de clorhidrato de donepecilo de 5 mg marcada con C^{14} se observó que el 28% de la droga marcada no fue recobrada, lo que sugiere que la droga madre o uno de sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

El clorhidrato de donepecilo se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 a múltiples metabolitos y en parte se excreta intacto en la orina. Después de la administración de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C^{14} la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como droga madre intacta 30%, donepecilo 6-0-desmetilo II%, cis-N-óxido de donepecilo 9%, donepecilo 5-0-desmetilo 7% y el conjugado glucurónido de donepecilo 5-0-desmetilo 3%. Alrededor del 57% de la radioactividad administrada se recobró en la orina y el 14,5% en materia fecal, lo que sugirió biotransformación y excreción urinaria como las principales vías de eliminación.

En la orina se recobraron los siguientes metabolitos: clorhidrato de donepecilo 16,9%, donepecilo L-debencílico 6,1%, glucurónido de donepecilo 6-0-desmetilo 4,9%, glucurónido de donepecilo 5-0-desmetilo 2,1%, cis-N-óxido donepecílico 1,9%, donepecilo 6-0-desmetilo 1,5% y donepecilo 5-0-desmetilo 1,1%. Siguen sin

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-02317806-APN-DERM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL
FOLIO 117
MESA DE ENTRADAS

identificarse los restantes metabolitos urinarios. No existe evidencia que sugiera la presencia de circulación enterohepática de sus metabolitos.

Las principales isoenzimas implicadas en el metabolismo del clorhidrato de donepecilo in vitro son CYP2D6 y CYP3A4.

Las concentraciones plasmáticas medias de la droga fueron medidas durante ensayos terapéuticos en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer y dichas concentraciones resultaron comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos. El sexo y la raza no afecta la depuración de la droga. La enfermedad renal moderada a severa no afecta la depuración de la droga, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis. En pacientes con enfermedad hepática moderada la depuración del clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20% pero esta disminución no es significativa, por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada es de 5 mg diarios en una toma. Se recomienda administrarlo por la noche antes de acostarse. La dosis de 5 mg debe administrarse durante un período no menor a 1 mes, hasta alcanzar los primeros indicios de respuesta al tratamiento y concentraciones estables del fármaco. Una vez transcurrido este primer período la dosis de LIRPAN puede aumentarse a 10 mg diarios en una sola toma. La dosis máxima recomendada es de 10 mg diarios. No existen estudios que hallan evaluado dosis superiores a los 10 mg por día. Si se suspende el tratamiento se observa una disminución progresiva de los efectos de LIRPAN. No existen evidencias que sugieran la existencia de efecto rebote al suspender en forma abrupta el tratamiento.

Su uso está contraindicado en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal y hepática:

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada o con insuficiencia renal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de donepecilo o a los derivados de la piperidina. Niños y adolescentes.

ADVERTENCIAS

- *Anestesia:* LIRPAN puede exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTAMARINA
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

- *Trastornos cardiovasculares:* los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos que se manifiestan sobre la frecuencia cardíaca produciendo bradicardia. Esta posibilidad es de mayor importancia cuando reciben tratamientos pacientes con enfermedad del nodoinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación al uso de donepecilo.
- *Trastornos gastrointestinales:* debido a su actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa pueden aumentar la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a aquellos pacientes con riesgo de desarrollo de úlcera (antecedentes de úlcera o tratamientos concomitantes con drogas AINES). Los estudios clínicos no demostraron aumentos, comparado con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica y de sangrado gastrointestinal.
- *Trastornos genitourinarios:* los agentes colinomiméticos pueden producir retención urinaria, si bien los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo no registraron dichos efectos.
- *Trastornos neurológicos:* se cree que los agentes colinérgicos tienen potencial para causar convulsiones generalizadas. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que las convulsiones pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.
- *Trastornos respiratorios:* debido a su actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa deben ser indicados con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- *Daño hepático grave:* No existen datos respecto a los pacientes que sufren daño hepático grave.
- *Síndrome neuroléptico maligno:* El Donepecilo ha sido implicado en casos de síndrome neuroléptico maligno pudiendo causar la muerte en algunos casos. Se caracteriza por la aparición de síntomas de fiebre, agitación, delirios, rigidez muscular y rabdomiólisis.

PRECAUCIONES

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este producto debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Por lo tanto, en general no se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

Lactancia

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-02317806-APN-DERM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo se excreta por vía de la leche materna, por lo tanto, no se recomienda su uso durante la lactancia.

Uso pediátrico

Su uso está contraindicado en niños y adolescentes.

Uso en geriatría

Debe utilizarse con precaución en ancianos, ya que estos muestran un riesgo aumentado de obstrucción urinaria debido a patología prostática.

Interacciones medicamentosas

Efecto del clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: No se han realizado estudios clínicos in vivo que determinen el efecto de clorhidrato de donepecilo sobre la eliminación de drogas cuyo metabolismo se lleva a cabo a través del sistema del citocromo CYP3A4 (ej.: cisapride, terfenadrina) o por el CYP2D6 (ej.: imipramina). Los estudios in vitro han demostrado un bajo índice de unión a estas enzimas. Teniendo en cuenta las concentraciones plasmáticas terapéuticas del clorhidrato de donepecilo, la probabilidad de que se produzca una interacción es baja. No se conoce el potencial de inducción enzimática del clorhidrato de donepecilo.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo: El ketoconazol y la quinidina inhiben el metabolismo del clorhidrato de donepecilo in vitro, a través de la inhibición de las isoenzimas CYP 3A4 y 2D6. Los inductores de dichas isoenzimas (ej.: fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar el índice de depuración del clorhidrato de donepecilo.

Uso concomitante con agentes anticolinérgicos: los inhibidores de la colinesterasa pueden interferir con la actividad de la medicación anticolinérgica.

Uso concomitante con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando este producto se administra junto a succinilcolina, agentes bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el Betanecol, se puede producir un efecto sinérgico.

Carcinogésis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Los estudios sobre carcinogénesis aún no han sido completados. En la prueba de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de pulmón de hámster chino, se observaron algunos efectos clastogénicos. En el modelo del micronúcleo murínico in vivo, clorhidrato de donepecilo no fue clastogénico. En dosis de hasta l0 mg/día esta droga no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede causar deterioro de la capacidad del paciente para conducir o para utilizar maquinaria. Además, hidrocloruro de donepezilo puede inducir

LABORATORIOS RICHMOND S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio o al incrementar la dosis. La capacidad de los pacientes con Alzheimer tratados con Donepezilo para conducir u operar con maquinaria compleja debe ser evaluada de forma rutinaria por el médico que les está tratando.

REACCIONES ADVERSAS

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100) y raras (≥1/10.000, <4/1.000).

Clase de sistema de órganos.	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatininquinasa muscular.		
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular. Bloqueo mauriculoven-tricular.	
Trastorno del sistema nervioso		Sincope [1] Mareos Insomnio	Convulsiones [1]	Síntomas extrapiramidales	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Nauseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástricas y duodenal.		
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito			
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo.		Calambres musculares			Rabdomiólisis [4]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			
Infecciones e infestaciones		Resfriado común			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		Accidentes			

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL
MESA DE ENTRADAS

terapéuticos.					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis ***3	
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones **2 Agitación **2 Conducta agresiva **2			

*1 En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardiaco o pausas sinusales prolongadas.

**2 Los casos de alucinaciones, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

***3 En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

4 Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa se caracteriza por presentar desde un punto de vista clínico síntomas como náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. En caso de compromiso de los músculos respiratorios se puede producir la muerte.

El tratamiento se basa en la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulando la dosis hasta alcanzar el efecto deseado. La dosis inicial es de 1 a 2 mg por vía intravenosa con dosis adicionales de acuerdo a la respuesta clínica. Se desconoce la eficacia de la diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración) en el tratamiento de intoxicación con clorhidrato de donepecilo. Al igual que en otros casos de sobredosificación el tratamiento de sostén orientado al mantenimiento de los parámetros cardiorrespiratorios es de vital importancia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-02317806-APN-DERM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL
FOLIO 122
MESA DE ENTRADAS

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN:

LIRPAN, 5 y 10 mg: envases con 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

FORMA DE CONSERVACIÓN

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

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N ° 49.434
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-02317806-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 14 de Enero de 2019

Referencia: 6779-18-8 Prospectos Certificado N°49434

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:46:47 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:46:47 -03'00'

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 179 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CONSULTE A SU MÉDICO

LIRPAN

CLORHIDRATO DE DONEPECILO, 5 y 10 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **LIRPAN** y cada vez que repita la receta, ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmula

LIRPAN ,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene: donepecilo clorhidrato 5,00 mg. *Excipientes*: povidona K30; lactosa; almidón de maíz; croscarmelosa sódica; talco; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa E-15; dióxido de titanio; polietilenglicol 6000; propilenglicol; sacarina sódica.

LIRPAN ,10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: donepecilo clorhidrato 10,00 mg. *Excipientes*: povidona K30; lactosa; almidón de maíz; croscarmelosa sódica; talco; estearato de magnesio; laca alumínica azul índigo carmín; hidroxipropilmetilcelulosa E-15; dióxido de titanio; polietilenglicol 6000; propilenglicol; sacarina sódica.

¿Qué es LIRPAN y para qué se usa?

LIRPAN contiene donepecilo pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la acetilcolinesterasa. Aumenta los niveles de un neurotransmisor cerebral llamado acetilcolina en el cerebro, involucrado en la función de la memoria, disminuyendo su degradación. Es utilizado para tratar los síntomas de demencia en personas diagnosticadas de enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave. Los síntomas incluyen pérdida de memoria, confusión y cambios de comportamiento. Como resultado, a los enfermos de Alzheimer les resulta cada vez más difícil llevar a cabo sus actividades diarias normales.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

Antes de usar LIRPAN

No use* LIRPAN *si

- Si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento;
- Si es alérgico a otros medicamentos que contengan derivados de piperidina (donepecilo es un derivado de piperidina);
- Si tiene una enfermedad hepática grave.
- Si es niño o adolescente

***Tenga especial cuidado con* LIRPAN**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar donepecilo.

El tratamiento con donepecilo sólo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Informe a su médico

- Si ha padecido alguna vez úlcera de estómago o intestinal,
- Si toma con frecuencia analgésicos o tratamiento para el reumatismo (dolor o inflamación alrededor de los huesos, articulaciones o músculos): tomar estos medicamentos al mismo tiempo que donepecilo podría generar un mayor riesgo de desarrollar ulceras de estómago o intestinales.
- Si ha tenido alguna vez convulsiones.
- Si sufre una enfermedad cardiaca (ritmo cardiaco irregular o muy lento).
- Si padece asma o enfermedad pulmonar a largo plazo.
- Si tiene dificultad para orinar.
- Si alguna vez ha tenido problemas de hígado o hepatitis,
- Si le van a realizar una operación que requiera anestesia general. Debe informar al anestesista que está tomando donepecilo. Esto se debe a que el medicamento puede afectar a la cantidad de anestésico necesaria.
- Si aparecen síntomas de fiebre, agitación, delirios, rigidez muscular y dolores musculares, consulte inmediatamente a su médico.
- si está embarazada o cree que podría estarlo.

Donepecilo puede utilizarse en pacientes con enfermedad renal o hepática leve a moderada. Informe a su médico primero si sufre enfermedad renal o hepática.

El efecto individual de donepecilo no se puede predecir, por lo tanto, el efecto del tratamiento debe ser evaluado regularmente por su médico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-02317560-APN-DERM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 191 MESA DE ENTRADAS

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Informe a su médico si está siendo tratado con cualquiera de los siguientes medicamentos porque el efecto del donepecilo u otro medicamento podría influir si toma los dos medicamentos juntos:

- Medicamentos antifúngicos como ketoconazol o itraconazol
- Analgésicos o para tratamiento de artritis, por ejemplo, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Anticolinérgicos, como tolterodina.
- Antibióticos como eritromicina y rifampicina,
- Medicamentos para el corazón como quinidina o betabloqueantes.
- Medicamentos para tratar la epilepsia como fenitoína o carbamazepina.
- Antidepresivos como fluoxetina,
- Relajantes musculares,
- Anestésicos generales
- Otros medicamentos que actúan de la misma forma que el donepecilo (como galantamina o rivastigmina) y algunos medicamentos para tratar la diarrea, la enfermedad de Parkinson o asma.
- Medicamentos obtenidos sin receta, como los remedios a base de plantas. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica o remedios a base de plantas. Informe a su médico o farmacéutico el nombre de su cuidador. Su cuidador le ayudará a tomar su medicamento según la prescripción.

¿Cómo usar LIRPAN?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Por lo general, el tratamiento se comienza con 5 mg de donepecilo (un comprimido) cada noche. Después de un mes, su médico puede indincarle que aumente a 10 mg de donepecilo también por la noche. La dosis máxima recomendada es 10 mg cada noche.

Su médico o farmacéutico le aconsejará por cuánto tiempo debe continuar tomando los comprimidos. Usted necesitará visitar a su médico de vez en cuando para revisar su tratamiento y evaluar sus síntomas.

LABORATORIOS CASCO S.A.I.C.

IF-2019-02317560-APN-DERM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL
A.N.M.A.T.
FOLIO 182
MESA DE ENTRADAS

No interrumpa el tratamiento con donepecilo sin comunicárselo primero a su médico Cuando se interrumpe el tratamiento, los efectos beneficiosos del tratamiento desaparecen gradualmente.

Embarazo y lactancia

LIRPAN no debe ser tomado durante el embarazo y la lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Uso en niños y adolescentes

No se recomienda el uso de donepecilo en población pediátrica (menores de 18 años).

Uso en ancianos

Debe utilizarse con precaución en ancianos, ya que ellos muestran un riesgo aumentado de obstrucción urinaria debido a patología prostática.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

Su enfermedad puede afectar la capacidad de conducir o utilizar maquinaria y no debe llevar a cabo estas actividades a menos que su médico le indique que es seguro realizarlas. Donepecilo puede causar cansancio, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si experimenta estos efectos, no debe conducir o utilizar maquinaria.

Toma conjunta de* LIRPAN *con alimentos y bebidas

Los alimentos no alteran el efecto del donepecilo. Debe evitar tomar alcohol mientras está siendo tratado con donepecilo, ya que podría reducir el efecto de esta medicación.

Uso apropiado del medicamento LIRPAN

***Si se olvidó de tomar* LIRPAN**

Si se olvidó tomar una dosis, tómela lo más rápidamente posible después de darse cuenta, a menos que ya sea la hora de la próxima dosis. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Tome su dosis habitual al día siguiente a la hora habitual. Si olvido tomar su medicamento más de una semana, llame a su médico antes seguir tomando la medicación.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL
FOLIO 183
MESA DE ENTRADAS

A tener en cuenta mientras toma LIRPAN

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, **LIRPAN** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados por las personas que toman **LIRPAN**.

Contacte con su médico si usted tiene alguno de estos efectos durante el tratamiento con **LIRPAN**.

Efectos adversos graves.

Debe informar a su médico inmediatamente si nota los siguientes efectos adversos graves mencionados ya que puede necesitar tratamiento médico urgente.

- Daños en el hígado, por ejemplo, hepatitis. Los síntomas de la hepatitis son estar o sentirse enfermo, pérdida de apetito, malestar general, fiebre, prurito, coloración amarillenta de la piel y los ojos, y orina de color oscuro (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000).
- Úlceras en el estómago o en el duodeno. Los síntomas de las úlceras son dolor y malestar de estómago (indigestión) entre el ombligo y el esternón (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000).
- Sangrado en el estómago o en el intestino. Esto puede causar que usted tenga las heces como alquitrán negro o sangre visible desde el recto (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000).
- Mareos (ataques) o convulsiones (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000).
- Fiebre con rigidez muscular, sudoración, disminución del nivel de consciencia (pueden ser síntomas de una alteración denominada "Síndrome Neuroléptico Maligno") (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes).
- Debilidad, sensibilidad o dolor muscular, en particular si al mismo tiempo se encuentra mal, tiene fiebre o la orina es de color oscuro. Esto se puede deber a una destrucción anormal del músculo que puede llegar a ser mortal y provocar problemas renales (una enfermedad denominada rabdomiólisis).

La frecuencia estimada de aparición de los efectos adversos es la siguiente:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Diarrea.
- Malestar.
- Dolor de cabeza.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO [illegible]
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

Frecuentes: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Resfriado.
- Pérdida de apetito.
- Alucinaciones.
- Agitación.
- Conducta agresiva.
- Sueños anormales y pesadillas.
- Desmayo.
- Mareo.
- Dificultad para dormir.
- Vómitos.
- Molestias abdominales.
- Incontinencia urinaria.
- Erupción.
- Picor.
- Calambres musculares.
- Fatiga.
- Dolor.
- Accidentes (los pacientes pueden ser más propensos a las caídas y a lesiones accidentales).

Poco frecuentes: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.

- Convulsiones.
- Disminución del ritmo del corazón (bradicardia).
- Hemorragia gastrointestinal, úlceras en estómago y duodeno (una parte del intestino).
- Aumento de un tipo de enzimas (creatininquinasa muscular) en la sangre.

Raros: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.

- Síntomas extrapiramidales (como temblor o rigidez de las manos o de las piernas).
- Alteraciones de la conducción cardiaca.
- Alteración de la función del hígado, incluyendo hepatitis.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL CANTARELLI
DIRECTOR TECNICO - MAT. PROF. 12.137
APODERADO

IF-2019-02317560-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Cómo conservar LIRPAN?

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

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Presentación

LIRPAN 5 y 10 mg: envases con 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Si Ud. toma dosis mayores de* LIRPAN *de las que debiera

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa como donepecilo se caracteriza por presentar síntomas de náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia (baja frecuencia cardiaca), hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. En caso de compromiso de los músculos respiratorios se puede producir la muerte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N ° 49.434

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT. PROF. 12.437

APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-02317560-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 14 de Enero de 2019

Referencia: 6779-18-8 Inf pacientes Certificado N°49434.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:46:13 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.14 09:46:14 -03'00'