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

Disposición

Número: DI-2019-3451-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 22 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-004002-17-8

VISTO el Expediente N° 1-47-4002-17-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada RELIVERAN / METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO, forma farmacéutica COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, autorizada por Certificado n° 32.945.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/94, 150/92 y sus modificatorios N° 1890/92 y 177/93.

Que como surge de la información aportada la firma recurrente ha cumplido con los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional 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 GADOR S.A. la nueva concentración de METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO (EQUIVALENTE A 15,810 mg DE METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO MONOHIDRATO) 15 mg, en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, para la especialidad medicinal que se denominará RELIVERAN LP 15; cuya composición de excipientes será:

LACTOSA CD 30 GR 106,190 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K100 LV CR 75 mg, CELACTOSA 80 50 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 3 mg, LACA FD&C AZUL N°2 0,012 mg, COMPONENTES QUE CORRESPONDEN A 3,788 mg DE OPADRY YS 1 7003 BLANCO:
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3 cp 1,136 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6 cp 1,136 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1,18 mg, POLIETILENGLICOL 400 0,30 mg, POLISORBATO 80 0,036 mg, COMPONENTES QUE CORRESPONDEN A 0,2 mg DE OPAGLOS GS 2-0700 (DISUELTOS EN 0,124 mg DE METANOL/ETANOL QUE SE EVAPORA DURANTE LA ELABORACION): GOMA LACA 0,052 mg, CERA CARNAUBA 0,012 mg, CERA BLANCA 0,012 mg; a expenderse en BLISTER PVC-ACLAR/ALUMINIO, en ESTUCHES DE CARTULINA QUE CONTIENEN 10, 30, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, SIENDO LAS TRES ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO; efectuándose su elaboración completa en GADOR S.A. (DARWIN 429, CABA); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, conservar a TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

ARTICULO 2°- Acéptanse los proyectos de rótulos primario según GEDO Nº IF-2017-18857211-APN-DERM#ANMAT, rótulos secundarios según GEDO Nº IF-2017-18857101-APN-DERM#ANMAT, prospectos según GEDO Nº IF-2017-18856955-APN-DERM#ANMAT e Información para el paciente según GEDO N° IF-2017-18856994-APN-DERM#ANMAT

ARTICULO 3°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado n° 32.945 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades medicinales.

ARTICULO 5°- Registrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente nº 1-47-4002-17-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.22 10:19:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia 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: 2019.04.22 10:19:08 -03'00'

ORIGINAL

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 79

PROYECTO ENVASE PRIMARIO

RELIVERAN® LP 15

METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO15 mg

Comprimido de liberación prolongada

LOTE: **VENCIMIENTO:**

GADOR S.A.

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18857211-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 4002-17-8 ENVASE PRIMARIO RELIVERAN LP 32945

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: 2017.09.01 11:52:11 -03'00'

E/E Valeria Pallavicini
Jefe I
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: 2017.09.01 11:52:11 -03'00'

ORIGINAL

FOLIO 82

MESA DE ENTRADA

PROYECTO ENVASE SECUNDARIO

RELIVERAN® LP 15

METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO15 mg

Comprimido de liberación prolongada

Venta Bajo Receta — Industria Argentina

Cada comprimido de liberación prolongada de **Reliveran® LP 15** contiene:

Metoclopramida clorhidrato (equivalentes a 15,810 mg de Metoclopramida clorhidrato monohidrato)	15 mg
Excipientes:	
Lactosa CD 30 GR	106,19 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 LV CR	75 mg
Celactosa 80	50 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Laca FD&C azul Nº2	0,012 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp[1)]	1,136 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp[1)]	1,136 mg
Dióxido de titanio[1)]	1,18 mg
Polietilenglicol 400[1)]	0,30 mg
Polisorbato 80[1)]	0,036 mg
Goma laca[2)]	0,052 mg
Cera carnauba[2)]	0,012 mg
Cera blanca[2)]	0,012 mg

[1)] componentes que corresponden a 3,788 mg de Opadry YS 1 7003 Blanco.

[2)] componentes que corresponden a 0,2 mg de Opaglos GS 2-0700 (disueltos en 0,124 mg de metanol/etanol que se evaporan durante el proceso de elaboración).

LOTE: **VENCIMIENTO:**

POSOLOGÍA: según prescripción médica.

CONDICIONES DE CONSEVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 25º, protegido de la luz y la humedad.

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
M.P. N° 5667

1

A.N.M.A.T. FOLIO 83 MESA DE ENTRADAS

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. - Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº32.945

NOTA: igual rótulo para Reliveran LP 15 envases conteniendo 10, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada, siendo los tres últimos de uso exclusivo hospitalario.

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18857101-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 4002-17-8 ROTULO SECUNDARIO RELIVERAN LP 32945

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 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: 2017.09.01 11:51:42 -03'00'

E/E Valeria Pallavicini
Jefe I
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: 2017.09.01 11:51:43 -03'00'

ORIGINAL

A.N.M.A. 545 MESA DE ENTRADA

PROYECTO PROSPECTO

RELIVERAN® LP 15

METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO15 mg

Comprimido de liberación prolongada

Venta Bajo Receta — Industria Argentina

Cada comprimido de liberación prolongada de **Reliveran® LP 15** contiene:

Metoclopramida clorhidrato (equivalentes a 15,810 mg de Metoclopramida clorhidrato monohidrato)	15 mg
Excipientes:	
Lactosa CD 30 GR	106,19 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 LV CR	75 mg
Celactosa 80	50 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Laca FD&C azul Nº2	0,012 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp[1)]	1,136 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp[1)]	1,136 mg
Dióxido de titanio[1)]	1,18 mg
Polietilenglicol 400[1)]	0,30 mg
Polisorbato 80[1)]	0,036 mg
Goma laca[2)]	0,052 mg
Cera carnauba[2)]	0,012 mg
Cera blanca[2)]	0,012 mg

[1)] componentes que corresponden a 3,788 mg de Opadry YS 1 7003 Blanco.

[2)] componentes que corresponden a 0,2 mg de Opaglos GS 2-0700 (disueltos en 0,124 mg de metanol/etanol que se evaporan durante el proceso de elaboración).

GADOR S.A.
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Tecnica
Mat. Nº 9957

ACCION TERAPEUTICA

Estimulante de la motilidad intestinal. Código ATC: A03FA01.

INDICACIONES

Reliverán® LP 15, está indicado en el adulto para:

- la prevención de las náuseas y los vómitos tardios inducidos por antimitóticos,
- la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por una radioterapia,
- el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos, inclusive las náuseas y vómitos inducidos por una crisis migrañosa. En las crisis migrañosas, la metoclopramida puede ser utilizada en asociación con analgésicos orales para mejorar su absorción.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

La Metoclopramida es un neuroléptico antagonista de la dopamina. Previene los vómitos por bloqueo de los sitios dopaminérgicos.

FARMACOCINETICA

Distribución:

La metoclopramida es ampliamente distribuida en los tejidos. El volumen de distribución es de 2,2 a 3,4 l/kg. Se fija poco a las proteínas plasmáticas. Pasa a través de la placenta y a la leche.

Metabolismo:

La metoclopramida es poco metabolizada.

Excreción:

La metoclopramida es eliminada principalmente en la orina bajo la forma libre o sulfoconjugada. La vida media de eliminación es de 5 a 6 horas. Aumenta en caso de insuficiencia renal o hepática.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El clearance de la metoclopramida está disminuido hasta 70% en los pacientes que presentan una insuficiencia renal severa, en los cuales la vida media de eliminación plasmática está aumentada (aproximadamente 10 horas para un clearance de creatinina de 10-50 ml/minuto y de 15 horas para un clearance de creatinina <10 ml/minuto).

Insuficiencia hepática

Una acumulación de la metoclopramida fue observada en los pacientes que presentan una cirrosis hepática asociada con una disminución de 50% del clearance plasmático.

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Reliverán® LP 15 se administra solamente a pacientes adultos. La dosis recomendada

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.053.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

es un comprimido por toma, 1 a 2 veces por día.

La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg o 0,5 mg/kg.

La duración del tratamiento máxima recomendada es de 5 días.

Modo de administración:

Reliverán® LP 15 se administra por vía oral. Debe respetarse un intervalo mínimo de 12 horas entre cada toma, aún en el caso de vómitos o de rechazo de la dosis.

Poblaciones especiales

Adultos mayores

En los adultos mayores puede considerarse una disminución de la dosis, teniendo en cuenta la función renal y hepática y la fragilidad global del estado de salud.

Insuficiencia renal

En los pacientes que presentan una insuficiencia renal en estado terminal (clearance de creatinina ≤ 15 ml/min), la dosis diaria debe ser disminuida 75%.

En los pacientes que presentan una insuficiencia renal moderada a severa (clearance de creatinina comprendido entre 15 y 60 ml/min), la dosis debe ser disminuida 50%.

Insuficiencia hepática

En los pacientes que presentan una insuficiencia hepática severa, la dosis debe ser disminuida un 50%.

Otras formas farmacéuticas/dosificaciones pueden ser más apropiadas para la utilización en esta población.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la metoclopramida o a alguno de los excipientes.
- Cuando la estimulación de la motilidad gastrointestinal representa un peligro: hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación digestiva.
- En los portadores, conocidos o sospechados, de tener un feocromocitoma, debido al riesgo de episodios de hipertensión severa.
- Antecedentes conocidos de disquinesia tardía asociada a los neurolépticos o asociada a la metoclopramida.
- Epilepsia (aumento de la frecuencia y de la intensidad de las crisis).
- Enfermedad de Parkinson.
- En asociación con la levodopa o agonistas dopaminérgicos.
- Antecedentes conocidos de metahemoglobinemia con la metoclopramida o de déficit de la NADH citocromo-b5 reductasa.
- En los niños menores de un año debido al riesgo aumentado de trastornos extrapiramidales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos neurológicos

GADOR S.A.
GUSTAVO A. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

Pueden presentarse trastornos extrapiramidales, en particular en los niños y los adultos jóvenes, y/o cuando se utilizan dosis elevadas. Estas reacciones aparecen en general al principio del tratamiento y pueden aparecer después de una sola administración. En caso de la aparición de estos síntomas extrapiramidales, es conveniente suspender inmediatamente la metoclopramida. Estos efectos son, en general, completamente reversibles después de suspender el tratamiento, pero pueden necesitar un tratamiento sintomático (benzodiacepinas en los niños y/o antiparkinsonianos anticolinérgicos en los adultos).

Un intervalo de al menos 12 horas debe ser respetado entre cada toma, incluso en caso de vómitos o de rechazo de la dosis, a fin de evitar una sobredosificación.

El tratamiento prolongado con metoclopramida puede causar disquinesias tardías, potencialmente irreversibles, en particular en adultos mayores. La duración del tratamiento no debe ser superior a los 3 meses, debido al riesgo de disquinesia tardía. En caso de aparición de signos clínicos compatibles, el tratamiento debe ser suspendido.

Se ha descripto síndrome neuroléptico maligno con la metoclopramida en asociación con neurolépticos o en monoterapia. La metoclopramida debe ser suspendida inmediatamente en caso de la aparición de síntomas compatibles con dicho síndrome y debe iniciarse un tratamiento apropiado.

Debe brindarse una atención particular a los pacientes que tienen patologías neurológicas subyacentes y en los pacientes tratados con otros medicamentos que tienen una acción central.

Los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden ser exacerbados por la metoclopramida.

Intolerancia a la lactosa

Debido a la presencia de **Lactosa,** el medicamento está contraindicado en caso de galactosemia congénita, de síndrome de malabsorción de glucosa y de galactosa o de déficit de lactasa.

Metahemoglobinemia

Se han reportado casos de metahemoglobinemia que pueden deberse a un déficit de la NADH citocrorno-b5-reductasa. En ese caso debe suspenderse inmediatamente y definitivamente el tratamiento y deben tomarse las medidas apropiadas (tal como el tratamiento con azul de metileno).

Trastornos cardiacos

Se han reportado efectos adversos cardiovasculares graves, incluyendo casos de bradicardia severa, de colapso cardiovascular, de paro cardíaco y de prolongación del intervalo QT después de la administración de metoclopramida por vía inyectable, en particular por vía endovenosa.

GADOR S.A.
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2017-18856955-APN-DERM#ANMAT

La metoclopramida debe ser administrada con precaución, en particular por vía endovenosa en los adultos mayores, los pacientes que tienen trastornos de la conducción cardiaca (incluyendo una prolongación del intervalo QT), los pacientes que presentan desequilibrio del balance electrolítico, bradicardia y aquellos que toman otros medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QT.

La inyección endovenosa debe ser realizada en forma lenta (con una duración de al menos 3 minutos), para reducir el riesgo de reacciones adversas (ej.: hipotensión arterial, acatisia).

Insuficiencia renal y hepática

En caso de insuficiencia renal o hepática severa, se recomienda disminuir la dosis.

En caso de vómitos repetidos, debe prevenirse el riesgo de deshidratación. La hidratación puede ser realizada por boca utilizando soluciones de rehidratación oral dadas en pequeña cantidad y en forma repetida.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Asociaciones contraindicadas

Existe un antagonismo recíproco entre los agonistas dopaminérgico o la levodopa y la metoclopramida

Tener precaución con las siguientes interacciones:

El alcohol aumenta el efecto sedante de la metoclopramida por lo que se desaconseja su asociación.

Debido al efecto proquinético de la metoclopramida, la absorción de algunos medicamentos puede ser modificada.

Antihipertensivos

Potenciación del efecto antihipertensivo y riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Anticolinérgicos y derivados de la morfina

GADOR S.A.
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

Existe un antagonismo recíproco entre los anticolinérgicos y los derivados de la morfina y la metoclopramida sobre la motilidad digestiva.

Depresores del sistema nervioso central (derivados de la morfina, ansiolíticos, antihistamínicos sedantes H1, antidepresivos sedantes, barbitúricos, clonidina y relacionados).

Existe un efecto aditivo de los efectos sedantes de los depresores del sistema nervioso central y de la metoclopramida.

Neurolépticos

Riesgo de adición de los efectos sobre la aparición de trastornos extrapiramidales.

Medicamentos serotoninérgicos

Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico en caso de asociación con medicamentos serotoninérgicos tales como los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS).

Digoxina

La metoclopramida puede disminuir la biodisponibilidad de la digoxina. Es necesario un control estricto de las concentraciones plasmáticas de la misma.

Ciclosporina

La metoclopramida aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina (C_{max} aumentada 46% y exposición sistémica aumentada 22%). Es necesario un control estricto de las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. La consecuencia clínica es incierta.

Mivacurio y suxametonio

La inyección de metoclopramida puede prolongar la duración del bloqueo neuromuscular, por inhibición de la colinesterasa plasmática.

Inhibidores potentes de CYP2D6

Aumento de los parámetros de exposición a la metoclopramida en caso de asociación con los inhibidores potentes de CYP2D6 tales como la fluoxetina y la paroxetina. Si bien la relevancia clínica no se conoce, se requiere un control de las reacciones adversas.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

Embarazo y lactancia

Embarazo

Una cantidad importante de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 embarazos) no ha mostrado ninguna evidencia de malformación o de toxicidad fetal. La metoclopramida puede ser utilizada durante el embarazo si es necesario. Por razones farmacológicas (por analogía con otros neurolépticos), si se administra la metoclopramida al final del embarazo, no puede excluirse un síndrome extrapiramidal neonatal. La metoclopramida debe evitarse al final del embarazo. Si se utiliza, debe realizarse un control del recién nacido.

Lactancia

La metoclopramida pasa débilmente a la leche materna. No se pueden excluir reacciones adversas en el recién nacido durante la lactancia. En consecuencia, no se recomienda la metoclopramida durante la misma y debe considerarse una interrupción del tratamiento.

Efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y de utilizar máquinas

La metoclopramida puede producir somnolencia, mareos, disquinesia y distonías que pueden afectar la visión e igualmente interferir con la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se indican en la lista por sistema-órgano. Las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuente (≥ 1/1000 a <1/100); raro (≥ 1/10000 a <1/1000); muy raro (<1/10000), frecuencia indeterminada (no puede determinarse en base a los datos disponibles).

Sistema-Órgano	Frecuencia	Reacciones adversas
Afecciones hematológicas y del sistema linfático		
	Frecuencia indeterminada	Metahemoglobinemia, que puede deberse a un déficit de la NADH citocromo-b5-reductasa, en particular en el recién nacido. Sulfohemoglobinemia, esencialmente después de la administración concomitante de altas dosis de medicamentos liberadores de sulfato.
Afecciones cardiacas		

Gador S.A.
JOST VON KRUSENSTERN
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

	Poco frecuente	Bradicardia, en particular con la vía endovenosa
	Frecuencia indeterminada	Paro cardiaco, que se produce rápidamente después de la administración por vía inyectable y puede seguir a una bradicardia; bloqueo auriculo-ventricular, pausa sinusal, en particular con la vía endovenosa; prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma; Torsades de Pointes.
Afecciones endocrinológicas*		
	Poco frecuente	Amenorrea, hiperprolactinemia
	Raro	Galactorrea
	Frecuencia indeterminada	Ginecomastia
Afecciones gastrointestinales		
	Frecuente	Diarrea
Trastornos generales y anomalías en el sitio de administración		
	Frecuente	Astenia
Afecciones del sistema inmunitario		
	Poco frecuente	Hipersensibilidad
	Frecuencia indeterminada	Reacción anafiláctica (incluyendo el shock anafiláctico) en particular con la vía endovenosa.
Afecciones del sistema nervioso		
	Muy frecuente	Somnolencia
	Frecuente	Trastornos extrapiramidales (en particular en los niños y los adultos jóvenes y/o cuando se sobrepasa la dosis aconsejada, incluso después de la administración de una dosis única), síndrome parkinsoniano, acatisia.
	Poco frecuente	Distonía, disquinesia, trastornos de la conciencia
	Raro	Convulsiones, en particular en los pacientes epilépticos
	Frecuencia indeterminada	Disquinesia tardía que puede ser persistente, durante o después de un tratamiento prolongado, en particular en los adultos mayores, síndrome neuroléptico maligno.
Afecciones psiquiátricas		
	Frecuente	Depresión
	Poco frecuente	Alucinaciones
	Raro	Estado confusional
Afecciones vasculares		
	Frecuente	Hipotensión, en particular con la vía endovenosa
	Frecuencia indeterminada	Shock, síncope después de la utilización de la vía inyectable. Crisis hipertensiva en los pacientes que tienen

A.N.M.A.T. 552.

8

GADOR S.A.
GUSTAVO A. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.053.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

		un Feocromocitoma.

* Afecciones endocrinológicas durante un tratamiento prolongado en relación con una hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea, ginecomastia).

Los efectos siguientes, ocasionalmente asociados, aparecen más frecuentemente con la utilización de dosis elevadas:

- Síntomas extrapiramidales: distonía aguda y disquinesia, síndrome parkinsoniano, acatisia, incluso después de la administración de una dosis única del medicamento, en particular en los niños y los adultos jóvenes

- Somnolencia, trastornos de la conciencia, confusión, alucinaciones.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas: Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

Pueden presentarse sintomas extrapiramidales, somnolencia, trastornos de la conciencia, confusión, alucinaciones, incluso paro cardiorrespiratorio.

Conducta a seguir:

En caso de síntomas extrapiramidales relacionados o no a una sobredosificación, el tratamiento es únicamente sintomático (benzodiacepinas en los niños y/o antiparkinsonianos anticolinérgicos en los adultos).

Debe realizarse un tratamiento sintomático y un control continuo de las funciones cardiovascular y respiratoria en función del estado clínico.

"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.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

CONDICIONES DE CONSEVACION Y ALMACENAMIENTO:

GADOR S.A.
GUSTAVO GUTIERREZ
APODERADO
D.N.I 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 25ºC, protegido de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES: Reliveran LP 15, se presenta en envases conteniendo 10, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada, siendo los tres últimos de uso exclusivo hospitalario.

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. - Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°32.945

Fecha de última revisión: __/__

GADOR S.A
GUSTAVO H. LOSADA
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18856955-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 4002-17-8 PROSPECTO RELIVERAN LP 32945

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 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: 2017.09.01 11:51:03 -03'00'

E/E Valeria Pallavicini
Jefe I
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: 2017.09.01 11:51:06 -03'00'

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 555 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RELIVERAN® LP 15

METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO15 mg

Comprimido de liberación prolongada

Venta Bajo Receta — Industria Argentina

Cada comprimido de liberación prolongada de **Reliveran® LP 15** contiene:

Metoclopramida clorhidrato (equivalentes a 15,810 mg de Metoclopramida clorhidrato monohidrato)	15 mg
Excipientes:	
Lactosa CD 30 GR	106,19 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 LV CR	75 mg
Celactosa 80	50 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Laca FD&C azul N°2	0,012 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp[1)]	1,136 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp[1)]	1,136 mg
Dióxido de titanio[1)]	1,18 mg
Polietilenglicol 400[1)]	0,30 mg
Polisorbato 80[1)]	0,036 mg
Goma laca[2)]	0,052 mg
Cera carnauba[2)]	0,012 mg
Cera blanca[2)]	0,012 mg

[1)] componentes que corresponden a 3,788 mg de Opadry YS 1 7003 Blanco.

[2)] componentes que corresponden a 0,2 mg de Opaglos GS 2-0700 (disueltos en 0,124 mg de metanol/etanol que se evaporan durante el proceso de elaboración).

Gador S.A
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I 13.653.713

Lea atentamente todo el prospecto que acompaña el envase antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Guarde este prospecto, usted podría necesitar leerlo nuevamente.
- Si usted tiene alguna pregunta, si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento le ha sido prescripto a usted personalmente. No se lo dé nunca a otra persona, aún en caso de síntomas idénticos, ya que eso podría dañarla.
- Si usted experimenta un efecto no deseado mencionado o no en este prospecto, consulte a su médico

¿QUÉ ES Reliverán® LP 15 Y PARA QUÉ SE USA?

Reliverán® LP 15 es metoclopramida de liberación prolongada y se administra en los *adultos* para:

- La prevención de las náuseas y los vómitos tardíos que pueden aparecer después de una quimioterapia.
- La prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la radioterapia.
- El tratamiento de las náuseas y los vómitos, incluyendo las náuseas y los vómitos que puede producirse en caso de migraña (dolor de cabeza).

En caso de migraña, la metoclopramida puede tomarse con medicamentos que actúan sobre el dolor administrados por vía oral para aumentar la eficacia de los mismos.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Reliverán® LP 15 NO debe ser utilizado:

- Si usted es alérgico a la metoclopramida o a uno de los componentes de este medicamento.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTOLI
APODERADO
D.N.I 13.053.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

- Si usted tiene una hemorragia, una obstrucción o una perforación en el estómago o el intestino.
- Si usted tiene o podría tener un tumor raro de la glándula suprarrenal, situado cerca del riñón (feocromocitoma).
  - si ya tuvo movimientos musculares anormales (disquinesia tardía), en ocasión de un tratamiento medicamentoso.
  - Si usted es epiléptico.
  - Si usted tiene la enfermedad de Parkinson.
  - Si usted toma levodopa (medicamento para la enfermedad de Parkinson) o agonistas dopaminérgicos.
  - Si usted ya ha tenido en la sangre cantidades anormales de un pigmento sanguíneo (metahemoglobinemia) o un déficit de NADH citocromo-b5.

Nunca administrar **Reliverán® LP 15** a un niño.

No tome **Reliverán® LP 15** si se ha visto afectado por alguna de las situaciones arriba mencionadas. Si no está seguro, consulte a su médico.

Antes de comenzar a tomar Reliverán® LP 15, coméntele a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo:

- Si usted tiene antecedentes de latidos del corazón anormales (prolongación del intervalo QT) o cualquier otro problema cardiaco.
- Si usted tiene anomalías en la sangre de los valores de sales minerales, tales como el potasio, el sodio y el magnesio.
- Si usted toma otros medicamentos conocidos por actuar sobre su ritmo cardiaco,
- Si usted tiene un problema neurológico (cerebral).
- Si usted tiene problemas a nivel del hígado o los riñones. Podría ser necesario reducir la dosis de **Reliverán® LP 15.**

EN CASO DE DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.

Si usted toma, ha tomado recientemente o va a tomar otro medicamento, consulte a médico.

Reliverán® LP 15 puede modificar el modo de acción de algunos medicamentos así como también algunos medicamentos pueden modificar su acción.

Estos medicamentos son los siguientes:

- Levodopa u otros medicamentos utilizados en la enfermedad de Parkinson.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6357

IF-2017-18856994-APN-DERM#ANMAT

• Anticolinérgicos (medicamentos utilizados para aliviar los calambres de estómago o los espasmos).

• Derivados morfínicos (medicamentos utilizados para tratar el dolor severo).

• Medicamentos sedantes.

• Medicamentos utilizados para tratar los trastornos mentales.

• Digoxina (medicamento utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca).

• Ciclosporina (medicamento utilizado para tratar algunos problemas del sistema inmunitario),

• Mivacurio y suxametonio (medicamentos utilizados en anestesia para la relajación muscular),

• Fluoxetina y paroxetina (medicamentos utilizados para tratar la depresión).

No tomar alcohol durante el tratamiento ya que éste puede aumentar el efecto sedante de **Reliverán® LP 15.**

A fin de evitar eventuales interacciones entre distintos medicamentos, particularmente aquellos que contienen alcohol, avise a su médico de cualquier otro medicamento que consuma aunque no esté señalado en esta lista.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada, piensa que está embarazada o planifica estarlo, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si es necesario, **Reliverán® LP 15** puede tomarse durante el embarazo. Su médico decidirá si usted puede tomar este medicamento.

Reliverán® LP 15 no se recomienda si se encuentra en período de lactancia ya que la metoclopramida pasa a la leche materna y puede tener efectos sobre el niño.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Este medicamento es solo para adultos.

La dosis recomendada es un comprimido de **Reliverán® LP 15** por toma, hasta 2 veces por día, vía oral.

La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg o 0,5 mg/kg.

GADOR S.A
GUSTAVO FROSTIG
APODERADO
D.N.I 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 559 MESA DE ENTRADAS

La duración de tratamiento máxima recomendada es de 5 días.

Usted debe esperar al menos 12 horas entre cada toma, aún en caso de vómitos o de rechazo de la dosis, a fin de evitar una sobredosificación.

Puede ser necesaria una disminución de la dosis en pacientes ancianos acorde al funcionamiento de sus riñones, del hígado y del estado general.

Si Ud. tiene problemas en los riñones o el hígado, probablemente su médico le indique una dosis menor a la recomendada. Informe a su médico en caso de tener algún problema en los riñones o el hígado.

Quizás otras formas farmacéuticas pueden ser más apropiadas para esta utilización.

Si usted tomó una dosis mayor que lo que debería de **Reliverán® LP 15,** consulte a su médico inmediatamente. Usted puede presentar movimientos anormales (trastornos extrapiramidales), somnolencia, trastornos de la conciencia, confusión, alucinaciones y problemas cardiacos. Su médico le podrá prescribir un tratamiento para estos síntomas si es necesario.

"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.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

Si usted olvida tomar **Reliverán® LP 15,** no tome el doble de la dosis para compensar la dosis que olvidó tomar.

Si usted tiene otras preguntas sobre la utilización de este medicamento, solicite más información a su médico.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Su médico le podrá prescribir análisis de sangre para controlar sus valores de pigmento sanguíneo. En caso de cantidades anormales (metahemoglobinemia), el tratamiento será suspendido inmediatamente y definitivamente.

GADOR S.A.
GUSTAVO HIRSCHUN
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

Usted deberá esperar al menos 12 horas entre cada toma, aún en caso de vómitos o de rechazo de la dosis, a fin de evitar una sobredosificación.

El tratamiento no deberá durar más de 3 meses debido al riesgo de movimientos musculares involuntarios.

Conducción de vehículos y utilización de máquinas

Usted se puede sentir somnoliento, tener sensación de vértigo o tener movimientos espasmódicos anormales y una contractura generalizada después de haber tomado **Reliverán® LP 15.** Esto puede afectar su visión y su capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

Este medicamento contiene **Lactosa**, informe a su médico si Ud. tiene intolerancia a algún azúcar.

EFECTOS NO DESEADOS

Como todos los medicamentos, **Reliverán® LP 15** puede presentar efectos no deseados, los que no necesariamente tienen que presentarse en todos los pacientes.

Interrumpa el tratamiento y consulte inmediatamente a su médico, si durante la toma del medicamento aparece alguno de los síntomas siguientes:

- Movimientos anormales (que afectan frecuentemente la cabeza o el cuello). Estos pueden presentarse en los niños y en los adultos jóvenes y particularmente después de la utilización de dosis elevadas. Estos síntomas aparecen generalmente al principio del tratamiento y pueden aparecer incluso después de la administración de una sola dosis. Estos movimientos se detendrán después de un tratamiento apropiado.

- Fiebre alta, presión arterial elevada, convulsiones, transpiración, producción excesiva de saliva.

- Picazón o erupciones cutáneas, hinchazón del rostro, de los labios o de la garganta, dificultad para respirar pueden ser los signos de una reacción alérgica, la cual podria ser severa

Los efectos no deseados enumerados de acuerdo a su frecuencia son:

Muy frecuentes (que afectan a más de 1 de cada 10 personas)

- Somnolencia.

Frecuentes (que afectan hasta 1 de cada 10 personas)

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 561

- Depresión.
- Movimientos anormales tales como tics, temblores, movimientos de torsión o contractura muscular (entumecimiento, rigidez).
- Síndrome parkinsoniano (rigidez, temblores).
- Sensación de nerviosismo.
- Disminución de la tensión arterial (en particular con la vía endovenosa).
- Diarrea.
- Sensación de debilidad.

Poco frecuentes (que afectan hasta 1 de cada 100 personas)

- Aumento de los valores en sangre de una hormona denominada prolactina que puede provocar una producción de leche en los hombres y en las mujeres que no están en período de lactancia.
- Menstruación irregular.
- Alucinaciones.
- Trastornos de la conciencia.
- Disminución del ritmo cardiaco (en particular con la vía endovenosa).
- Alergia.

Raros (que afectan hasta 1 de cada 1000 personas)

- Estado confusional.
- Convulsiones (particularmente en los pacientes epilépticos).

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada en base a los datos disponibles)

- Valor anormal de un pigmento en sangre que puede cambiar el color de su piel.
- Desarrollo anormal de las mamas (ginecomastia).
- Espasmos musculares involuntarios después de la utilización prolongada en

GADOR S.A.
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 562 MESA DE ENTRADAS

particular en los pacientes mayores.

- Fiebre alta, tensión arterial elevada, convulsiones, transpiración, producción excesiva de saliva. Estos síntomas pueden ser los signos de una enfermedad denominada síndrome neuroléptico maligno.
- Cambio del ritmo cardiaco, que se puede ver en un electrocardiograma.
- Paro cardiaco (en particular con la vía inyectable).
- Shock (disminución severa de la presión cardiaca, en particular con la vía inyectable).
- Pérdida del conocimiento (en particular con la vía endovenosa).
- Reacción alérgica que puede ser severa (en particular con la vía endovenosa)
- Tensión arterial muy elevada.

Estos no son todos los efectos no deseados de **Reliverán® LP 15.** Si usted experimenta cualquier efecto no deseado, consulte a su médico. Esto se aplica también a cualquier efecto no deseado que no se menciona en este prospecto.

Pregunte a su médico para más información.

También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléfono 0800-220-2273(CARE) o a farmacovigilancia@gador.com
"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"
Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

RECORDATORIO

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

Tener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilizar **Reliverán® LP 15** de después de la fecha de vencimiento mencionada en el envase.

CONDICIONES DE CONSEVACION Y ALMACENAMIENTO:

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 25ºC, protegido de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES: Reliveran LP 15, se presenta en envases conteniendo 10, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada, siendo los tres últimos de uso exclusivo hospitalario.

Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. - Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº32.945

Fecha de última revisión: __/_

GADOR S.A.
APODERADO
D.N.I 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18856994-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 4002-17-8 INF PACIENTE RELIVERAN LP 32945

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 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: 2017.09.01 11:51:15 -03'00'

E/E Valeria Pallavicini
Jefe I
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: 2017.09.01 11:51:17 -03'00'