



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2223

BUENOS AIRES,

1 ABR 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023174-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LAFEDAR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

5. Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 1.890/92, 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 3° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

8. Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2223

requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que el referido Instituto informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2223

Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NEPAFENAC LAFEDAR y nombre/s genérico/s NEPAFENAC, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1. por LAFEDAR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º.- La vigencia del Certificado mencionado en el artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2223

ARTICULO 7º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-023174-12-0

DISPOSICIÓN N°:

2223

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2223

Nombre comercial: NEPAFENAC LAFEDAR.

Nombre/s genérico/s: NEPAFENAC.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAFEDAR S.A., VALENTIN TORRA 4880, PARANA,
PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSION OFTALMICA.

Nombre Comercial: NEPAFENAC LAFEDAR.

Clasificación ATC: S01BC10.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA: PREVENCION Y
TRATAMIENTO DEL DOLOR Y DE LA INFLAMACION POSTOPERATORIOS
ASOCIADOS A CIRUGIA DE CATARATA; REDUCCION DEL RIESGO DE EDEMA
MACULAR POSTOPERATORIO ASOCIADO A LA CIRUGIA DE CATARATA EN
PACIENTES DIABETICOS.

Concentración/es: 500 mg de NEPAFENAC.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2223

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: NEPAFENAC 500 mg.

Excipientes: CLORURO DE BENZALCONIO 5 mg, EDETATO DISODICO 10 mg, HIDROXIDO DE SODIO/ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR pH, CARBOMER 940 60 mg, TILOXAPOL 50 mg, MANITOL 50 mg, CLORURO DE SODIO 900 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEBD 70%-PEAD 30%, INSERTO GOTERO Y TAPA ROSCA DE SEGURIDAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 25, 50, Y 100 FRASCOS GOTERO CON 3 Y 5 ml DE SUSPENSIÓN, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

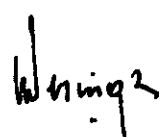
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 25, 50, Y 100 FRASCOS GOTERO CON 3 Y 5 ml DE SUSPENSIÓN, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: 2223


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° 2223

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



2223

9. Proyecto de Rótulos

NEPAFENAC LAFEDAR

NEPAFENAC 0,1%

Suspensión oftálmica estéril

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Presentación: Envase conteniendo 5 ml.

-Formula cuali - cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Nepafenac	100 mg
Carbomer 940	60 mg
Tiloxapol	50 mg
Manitol	50 mg
Edetato de sodio	10 mg
Cloruro de benzalconio	5 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH
Agua purificada c.s.p.	100 ml

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURAS INFERIORES A
LOS 30 °C.**

AGÍTESE ANTES DE USAR

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880

(3100) Paraná

Entre Ríos

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Nota: este proyecto de rótulo se utiliza para envases conteniendo 1 frasco gotero por 3 ml en cajas o estuches de 1, 25, 50 y 100 unidades. Las últimas 3 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

B. Proyecto de Prospectos

NEPAFENAC LAFEDAR

NEPAFENAC 0,1 %

Suspensión oftálmica estéril

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

-Formula cuali - cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Nepafenac	100 mg
Carbomer 940	60 mg
Tiloxapol	50 mg
Manitol	50 mg
Edetato de sodio	10 mg
Cloruro de benzalconio	5 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH
Agua purificada c.s.p.	100 ml

ACCION TERAPEUTICA:

Antiinflamatorio no esteroide. Analgésico

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Nepafenac Lafedar está indicado para:

- Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata.
- Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Nepafenac es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. Después de su administración oftálmica, nepafenac penetra a través de la córnea y es convertido por hidrolasas del tejido ocular en amfenac, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo. Amfenac inhibe la acción de la prostaglandina H sintetasa (ciclooxigenasa), una enzima necesaria para la producción de prostaglandinas.

Farmacología secundaria

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

Se ha demostrado en conejos que el nepafenac inhibe la ruptura de la barrera hematorretiniana y al mismo tiempo suprime la síntesis de la PGE2. En un estudio *ex vivo* se observó que una única dosis oftálmica de nepafenac inhibía la síntesis de prostaglandinas en el iris/cuerpo ciliar (85%-95%) y en la retina/coroides (55%) hasta 6 horas y 4 horas, respectivamente.

Efectos farmacodinámicos

La mayor parte de la hidrólisis tiene lugar en la retina/coroides seguido del iris/cuerpo ciliar y córnea, lo cual es consistente con el grado de tejido vascularizado.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que NEPAFENAC LAFEDAR colirio no tiene ningún efecto significativo sobre la presión intraocular.

Efectos clínicos

Prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios asociados con la cirugía de catarata.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oftálmica de NEPAFENAC LAFEDAR colirio en ambos ojos, tres veces al día, se observaron concentraciones plasmáticas bajas pero cuantificables de nepafenac y amfenac en la mayoría de sujetos a las 2 y 3 horas después de la administración, respectivamente. Después de la administración oftálmica la Cmax media plasmática en estado estacionario del nepafenac y amfenac fue de $0,310 \pm 0,104$ ng/ml y $0,422 \pm 0,121$ ng/ml, respectivamente.

Distribución

El amfenac presenta una gran afinidad por la albúmina sérica. *in vitro*, el porcentaje de unión a albúmina de rata, albúmina humana y suero humano fue del 98,4%, 95,4% y 99,1%, respectivamente.

Estudios en ratas han mostrado que sustancias relacionadas con la sustancia activa y marcadas radioactivamente se distribuyen ampliamente en el organismo tras la administración de dosis orales únicas y múltiples de ¹⁴C-nepafenac.

Biotransformación

El nepafenac experimenta una bioactivación relativamente rápida a amfenac por las hidrolasas intraoculares. Posteriormente, el amfenac es ampliamente metabolizado para dar lugar a metabolitos más polares lo que incluyó hidroxilación del anillo aromático para dar lugar al conjugado con ácido glucurónico. Los análisis radiocromatográficos antes y después de la hidrólisis por β -glucuronidasa indicaron que todos los metabolitos estaban en forma de conjugados glucurónidos, a excepción del amfenac. El amfenac fue el metabolito mayoritario en plasma que representaba aproximadamente el 13% de la radioactividad total en plasma. El segundo metabolito plasmático más abundante fue identificado como 5-hidroxi nepafenac y representaba aproximadamente el 9% de la radioactividad total en la Cmax.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacólogo y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

Interacciones con otros medicamentos: Se ha observado *in vitro* que ni el nepafenac ni el amfenac inhiben ninguna de las actividades metabólicas del principal citocromo humano P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) a concentraciones de hasta 300 ng/ml. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones que afecten al metabolismo, mediado por el CYP, de medicamentos administrados concomitantemente. También es improbable que se produzcan interacciones a consecuencia de la unión a proteínas.

Eliminación

Tras la administración oral de 14C-nepafenac a voluntarios sanos, se observó que la excreción urinaria era la principal vía de eliminación de excreciones radioactivas, con aproximadamente un 85%, mientras que mediante excreción fecal se eliminó aproximadamente un 6% de la dosis. Nepafenac y amfenac no se pudieron cuantificar en la orina.

En un estudio realizado se determinaron las concentraciones en humor acuoso a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de una dosis única de NEPAFENAC LAFEDAR en 25 pacientes intervenidos de catarata. Las concentraciones máximas medias en humor acuoso se observaron al cabo de 1 hora (nepafenac 177 ng/ml, amfenac 44,8 ng/ml). Estos resultados indican una penetración corneal rápida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

Para la prevención y el tratamiento del dolor y de la inflamación, la dosis es de 1 gota de NEPAFENAC LAFEDAR administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 21 días del período postoperatorio, según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Para la reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos, la dosis es de 1 gota de NEPAFENAC LAFEDAR administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 60 días del período postoperatorio, según prescripción médica.

Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEPAFENAC LAFEDAR en niños. No se dispone de datos. No existe una indicación específica para NEPAFENAC LAFEDAR en la población pediátrica.

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado NEPAFENAC LAFEDAR en pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal. Después de su administración oftálmica, nepafenac se elimina

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

principalmente por biotransformación y la exposición sistémica es muy baja. No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Indique a los pacientes que deben agitar bien el frasco antes de utilizarlo.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Al igual que otros AINES, NEPAFENAC LAFEDAR también está contraindicado en pacientes a los que el ácido salicílico u otros AINES provoquen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

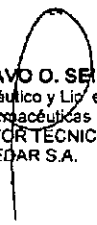
No inyectar. Indique a los pacientes que no deben ingerir NEPAFENAC LAFEDAR.


Indique a los pacientes que deben evitar la exposición a la luz solar durante el tratamiento con NEPAFENAC LAFEDAR.

El uso de AINES oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de AINES oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal. Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con NEPAFENAC LAFEDAR en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

Los AINES oftálmicos pueden entorpecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los AINES oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

Se ha notificado que la administración oftálmica de AINES asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). NEPAFENAC LAFEDAR debe usarse con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de análogos de prostaglandina y

NEPAFENAC LAFEDAR. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.

NEPAFENAC LAFEDAR contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. Además no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el período postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con NEPAFENAC LAFEDAR.

Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos.

Puesto que NEPAFENAC LAFEDAR contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un período prolongado.

El empleo de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los AINES no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antiinfecciosos debe realizarse con precaución.

Sensibilidad cruzada

Es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenac con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros AINES.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En estudios *in vitro* se ha observado un potencial muy bajo de interacciones con otros medicamentos e interacciones relacionadas con la unión a proteínas (ver sección 5.2).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de Nepafenac Lafedar sobre la fertilidad humana.

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de nepafenac en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Debido a que después del tratamiento con NEPAFENAC LAFEDAR la exposición sistémica en mujeres no embarazadas es insignificante, el riesgo durante el embarazo puede considerarse bajo.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

Sin embargo, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrional/fetal y/o al parto y/o al desarrollo postnatal, no se recomienda utilizar NEPAFENAC LAFEDAR durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si nepafenac es excretado en la leche humana. Los estudios en animales muestran que nepafenac se excreta en la leche de ratas. Sin embargo, dado que la exposición sistémica a nepafenac en mujeres en periodo de lactancia es insignificante, no se espera que tenga efectos en los lactantes. NEPAFENAC LAFEDAR puede administrarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros colirios, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos que incluyeron más de 800 pacientes tratados con Nepafenac aproximadamente un 3% de los pacientes experimentó reacciones adversas. Estas reacciones adversas provocaron la interrupción del tratamiento en un 0,6% de pacientes, siendo este porcentaje menor que el observado en pacientes tratados con placebo (1,3%) en estos mismos ensayos. No se notificaron reacciones adversas graves relacionadas con Nepafenac.

Tabla resumen de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron consideradas como relacionadas con el tratamiento y se clasificaron de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se obtuvieron de ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización.

Clasificación de órganos del sistema Término preferido de MedDRA (v.13.0)

Trastornos del sistema inmunológico *Poco frecuentes*: hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso *Poco frecuentes*: cefalea

Frecuencia no conocida: mareo

Trastornos oculares

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

Poco frecuentes: queratitis, iritis, derrame coroideo, depósitos corneales, dolor ocular, fotofobia, molestia ocular, visión borrosa, ojo seco, secreción ocular, conjuntivitis alérgica, prurito en el ojo, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costra en margen de párpado, lagrimeo aumentado, hiperemia de la conjuntiva

Frecuencia no conocida: alteración de la cicatrización (córnea), defecto del epitelio corneal, opacidad corneal, cicatriz corneal, reducción de la agudeza visual, irritación ocular, hinchazón ocular.

Trastornos gastrointestinales *Poco frecuentes:* náuseas

Pacientes diabéticos

Un número limitado de pacientes diabéticos (N = 126) en un único estudio, se expuso al tratamiento con NEPAFENAC LAFEDAR durante un periodo igual o superior a 60 días para la prevención del edema macular posterior a la cirugía de cataratas. Aproximadamente el 2% de estos pacientes sufrió reacciones adversas al fármaco y estos acontecimientos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 0,8% de los pacientes, el mismo porcentaje que con el placebo (0,8%). No se notificó ningún acontecimiento adverso grave relacionado con Nepafenac en este estudio.

Las siguientes reacciones adversas de este estudio se consideraron como relacionadas con el tratamiento y se clasificaron de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema Término preferido de MedDRA (v.13.0)

Trastornos oculares *Frecuentes:* queratitis puntiforme

Poco frecuentes: defecto del epitelio corneal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La experiencia en los ensayos clínicos con el uso prolongado de Nepafenac para la prevención del edema macular posterior a la cirugía de cataratas en pacientes diabéticos es limitada. En los pacientes diabéticos pueden ocurrir reacciones adversas oculares con mayor frecuencia a las observadas en la población general.

Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Nepafenac en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

De la experiencia postcomercialización con nepafenac, se han identificado casos que notifican defectos o trastornos del epitelio corneal. La gravedad de estos casos varía desde efectos poco graves sobre la integridad epitelial del epitelio corneal a acontecimientos de mayor gravedad en los que se requieren intervenciones quirúrgicas y/o tratamiento médico para recuperar una visión clara.

La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en

GUSTAVO D. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo.

Cuando se receta nepafenac a un paciente diabético después de cirugía de catarata para prevenir el edema macular, la existencia de algún factor de riesgo adicional debería llevar a una reevaluación de los riesgos y beneficios previstos y a una vigilancia del paciente más intensa.

Población pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEPAFENAC LAFEDAR en niños.

SOBREDOSIFICACION

No se han notificado casos de sobredosis por vía oftálmica. Es improbable que la aplicación de más de una gota por ojo provoque efectos secundarios indeseables. Prácticamente no existe riesgo de efectos adversos por ingestión oral accidental. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30° C

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1 frasco gotero por 3 ml y 5 ml en cajas o estuches de 1, 25, 50 y 100 unidades. Las últimas 3 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

***Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual,
no se lo recomienda a otras personas.***

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión:/...../.....

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

NEPAFENAC LAFEDAR

NEPAFENAC 0,1 %

Suspensión oftálmica estéril

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE EMPLEAR EL MEDICAMENTO.

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSUELTA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.

NO USE ESTE MEDICAMENTO SI NO SE LO RECETO UN MEDICO.

TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.

¿QUE CONTIENE NEPAFENAC LAFEDAR?

Cada 100 ml de Suspensión oftálmica estéril contiene, como ingrediente activo, 100 miligramos de Nepafenac.

Ingredientes inactivos: Carbomer 940, Tiloxapol, Maritrol, Edetato de sodio, Cloruro de benzalconio, Cloruro de sodio, Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico y Agua purificada.

¿PARA QUE SE USA NEPAFENAC LAFEDAR?

NEPAFENAC LAFEDAR contiene la sustancia activa nepafenac que pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

NEPAFENAC LAFEDAR se utiliza:

- para prevenir y aliviar el dolor ocular y la inflamación después de una operación de catarata en el ojo.
- para reducir el riesgo de edema macular (hinchazón en la parte posterior del ojo) después de una operación de catarata en el ojo en pacientes diabéticos.

¿QUE PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR NEPAFENAC LAFEDAR?

NO USE este medicamento:

- si es alérgico a nepafenac o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- si es alérgico a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUMAREY
Presidente



2223
23

- si ha sufrido asma, alergia en la piel o inflamación intensa de la nariz al utilizar otros AINES.
Ejemplos de AINES son: ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, ketoprofeno, piroxicam y diclofenaco.

¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Consulte a su médico si usted:

- Si le salen moretones con facilidad o tiene problemas de sangrado o los ha tenido en el pasado.
 - Si sufre cualquier otro trastorno ocular (por ej. una infección en el ojo) o si está utilizando otros medicamentos para los ojos (especialmente esteroides oftálmicos).
 - Si padece diabetes.
 - Si padece artritis reumatoide.
 - Si le han operado de los ojos varias veces en poco tiempo.
 - Si está embarazada o planea quedarse embarazada. Se recomienda a las mujeres que puedan quedarse embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con NEPAFENAC LAFEDAR. No se recomienda el uso de NEPAFENAC LAFEDAR durante el embarazo.
- No utilice NEPAFENAC LAFEDAR a menos que esté claramente indicado por su médico.
- Si se encuentra en periodo de lactancia, NEPAFENAC LAFEDAR puede pasar a la leche materna. Sin embargo, no se esperan efectos sobre el niño lactante. Puede utilizarse NEPAFENAC LAFEDAR durante la lactancia.
 - Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Comunique a su médico y/o farmacéutico sobre todos los medicamentos que se encuentra utilizando, incluyendo los recetados y no recetados, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos pueden afectar la acción de NEPAFENAC LAFEDAR, o NEPAFENAC LAFEDAR puede afectar el accionar de otros medicamentos.

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?

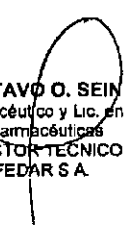
- Evite la exposición a la luz solar durante el tratamiento con NEPAFENAC LAFEDAR.
- No se recomienda el uso de lentes de contacto después de una operación de catarata. Su médico le indicará cuando puede volver a usar las lentes de contacto.
- No conduzca ni utilice máquinas hasta que su visión sea clara. Inmediatamente después de la aplicación de NEPAFENAC LAFEDAR puede notar que su visión se vuelve borrosa.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

Como todos los medicamentos, NEPAFENAC LAFEDAR puede causarle efectos no deseados.

ATENCIÓN: Comuníquese con su médico si, al tomar el medicamento, aparece algún efecto no deseado, ya sea que se encuentre en la lista que sigue o que no esté allí:

- Podría tener mayor riesgo de sufrir efectos adversos corneales (problemas en la superficie del ojo), si presenta:
- una operación complicada en el ojo
 - varias operaciones en el ojo en poco tiempo
 - determinadas alteraciones de la superficie del ojo, como inflamación u ojo seco
 - determinadas enfermedades como diabetes o artritis reumatoide.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



2223

Póngase inmediatamente en contacto con su médico si sus ojos se enrojecen o aumenta el dolor mientras está utilizando las gotas. Esto puede ser consecuencia de una inflamación de la superficie del ojo con o sin pérdida o daño de células o de una inflamación de la parte coloreada del ojo (iritis). Se han observado estos efectos adversos en hasta 1 de cada 100 personas.

También se han observado con NEPAFENAC LAFEDAR los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Efectos en el ojo: acumulación de fluido o hinchazón en la parte posterior del ojo, depósitos en la superficie del ojo, dolor del ojo, sensibilidad a la luz, molestia en el ojo, visión borrosa, ojo seco, secreciones del ojo, conjuntivitis alérgica (alergia ocular), picor en el ojo, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costras o caída del párpado, lagrimeo aumentado, enrojecimiento del ojo.
- Efectos adversos generales: síntomas de alergia (hinchazón alérgico de los párpados), dolor de cabeza, náuseas.

Efectos adversos con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Efectos en el ojo: empeoramiento de la cicatrización del ojo, daños en la superficie ocular con pérdida de células, cicatriz en la superficie del ojo, sensación de niebla, visión reducida, irritación en el ojo, hinchazón del ojo.
- Efectos adversos generales: mareos, aumento de la presión sanguínea

Pacientes diabéticos

Durante un ensayo clínico se produjeron los siguientes efectos adversos en pacientes con diabetes que usaron NEPAFENAC LAFEDAR durante un plazo igual o superior a 60 días para la prevención de la hinchazón en la parte trasera del ojo que en ocasiones se puede producir después de la cirugía de catarata.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Efectos en el ojo: inflamación de la superficie del ojo

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Efectos en el ojo: daños en la superficie ocular con pérdida de células

¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

Utilice NEPAFENAC LAFEDAR solo en sus ojos. No tragar ni inyectar.

La dosis recomendada es de una gota en el ojo u ojos afectados, tres veces al día, mañana, mediodía y noche. Úselo a la misma hora cada día.

Empezar 1 día antes de la operación de catarata. Continuar durante el día de la operación. Luego utilizarlo durante el periodo de tiempo que su médico le indique, que puede ser de hasta 21 días (para prevenir y aliviar el dolor y la inflamación oculares) o 60 días (para evitar la aparición de edema macular) después de su operación.

ADMINISTRACIÓN:

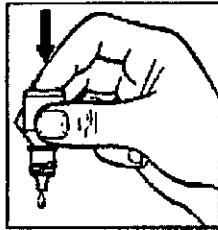
Modo de uso

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Ci. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

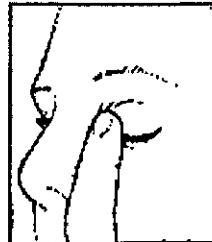
LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



1



2



3

- Tome el frasco de NEPAFENAC LAFEDAR y un espejo
- Lávese las manos
- Desenrosque el tapón
- Sostenga el frasco, boca abajo, entre el pulgar y el resto de los dedos.
- Incline la cabeza hacia atrás. Separe suavemente el párpado del ojo con un dedo, hasta que se forme una bolsa, en la que deberá de caer la gota (figura 1)
- Acerque la punta del frasco al ojo. Puede serle útil el espejo
- No toque el ojo, el párpado, zonas próximas ni otras superficies con el gotero porque las gotas podrían infectarse.
- Presione suavemente la base del frasco para que caiga una gota de medicamento cada vez (figura 2).
- Después de utilizar NEPAFENAC LAFEDAR, presione con el dedo el borde del ojo, junto a la nariz durante 2-3 minutos (figura 3). Esto ayuda a evitar que el medicamento pase al resto del cuerpo, y es importante en niños pequeños.
- Si se aplica gotas en ambos ojos, lávese las manos antes de repetir los puntos anteriores para el otro ojo. Así se previene la propagación de la infección de un ojo al otro.
- Cierre bien el frasco inmediatamente después de utilizar el producto

Si una gota cae fuera del ojo, inténtelo de nuevo.

Si se ha aplicado más medicamento del que debiera, puede eliminarlo lavando los ojos con agua templada. No se aplique más gotas hasta que sea la hora de la siguiente dosis.

Si accidentalmente se bebe NEPAFENAC LAFEDAR, póngase en contacto con su médico y/o farmacéutico.

Si olvidó usar el medicamento, continúe con la siguiente dosis que estaba prevista. No se aplique una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si está utilizando otras gotas oculares, espere por lo menos 5 minutos entre ponerse NEPAFENAC LAFEDAR y otras gotas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico y/o farmacéutico.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ": 4962-6666/2247. 0800-444869441.

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: 4658-7777 / 0800-333-0160

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUMAREY
Presidente



2223

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

FORMA DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30° C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 frasco gotero por 3 ml y 5 ml en cajas o estuches de 1, 25, 50 y 100 unidades. Las últimas 3 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: ...

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión:/...../.....

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUTIMAREY
Presidente



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-023174-12-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~2223~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. por LAFEDAR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NEPAFENAC LAFEDAR.

Nombre/s genérico/s: NEPAFENAC.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAFEDAR S.A., VALENTIN TORRA 4880, PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSION OFTALMICA.

Nombre Comercial: NEPAFENAC LAFEDAR.

Clasificación ATC: S01BC10.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA: PREVENCION Y



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

TRATAMIENTO DEL DOLOR Y DE LA INFLAMACION POSTOPERATORIOS ASOCIADOS A CIRUGIA DE CATARATA; REDUCCION DEL RIESGO DE EDEMA MACULAR POSTOPERATORIO ASOCIADO A LA CIRUGIA DE CATARATA EN PACIENTES DIABETICOS.

Concentración/es: 500 mg de NEPAFENAC.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: NEPAFENAC 500 mg.

Excipientes: CLORURO DE BENZALCONIO 5 mg, EDETATO DISODICO 10 mg, HIDROXIDO DE SODIO/ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR pH, CARBOMER 940 60 mg, TILOXAPOL 50 mg, MANITOL 50 mg, CLORURO DE SODIO 900 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEBD 70%-PEAD 30%, INSERTO GOTERO Y TAPA ROSCA DE SEGURIDAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 25, 50, Y 100 FRASCOS GOTERO CON 3 Y 5 ml DE SUSPENSIÓN, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 25, 50, Y 100 FRASCOS GOTERO CON 3 Y 5 ml DE SUSPENSIÓN, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LAFEDAR S.A. el Certificado N° 57411, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 1 ABR de 2014, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 2223

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.